**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ivacaftor (Kalydeco®)*

Vertex Pharmaceuticals Limited

## Modul 4 A

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.11.2018

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis** ..... **7**
**Abbildungsverzeichnis** ..... **29**
**Abkürzungsverzeichnis** ..... **36**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen** ..... **38**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ..... 39
4.2 Methodik ..... 61
4.2.1 Fragestellung ..... 61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ..... 64
4.2.3 Informationsbeschaffung ..... 71
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 71
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ..... 71
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ..... 72
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ..... 73
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ..... 74
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ..... 75
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ..... 75
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ..... 77
4.2.5.3 Meta-Analysen ..... 85
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ..... 87
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ..... 87
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ..... 89
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ..... 92
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 92
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ..... 94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ..... 98
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 100
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ..... 100
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ..... 107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ..... 107
4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT ..... 109
4.3.1.3.2 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT ..... 114
4.3.1.3.3 Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT ..... 119

4.3.1.3.4 Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 – RCT ... 124
4.3.1.3.5 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 128
4.3.1.3.6 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 131
4.3.1.3.7 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 136
4.3.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 141
4.3.1.3.9 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse zu Woche 24 – RCT ... 146
4.3.1.3.10 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT ... 150
4.3.1.3.11 Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – RCT ... 154
4.3.1.3.12 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – RCT ... 158
4.3.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT ... 160
4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT ... 162
4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT ... 164
4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF – RCT ... 166
4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten CF – RCT ... 168
4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis – RCT ... 170
4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf – RCT ... 172
4.3.1.3.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot – RCT ... 174
4.3.1.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit – RCT ... 176
4.3.1.3.22 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen – RCT ... 178
4.3.1.3.23 Subgruppenanalysen – RCT ... 180

4.3.1.3.23.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT 182
4.3.1.3.23.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT 183
4.3.1.3.23.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT ..... 184
4.3.1.3.23.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des Body Mass Index zu Woche 24 – RCT ..... 186
4.3.1.3.23.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ..... 187
4.3.1.3.23.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ..... 191
4.3.1.3.23.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ..... 194
4.3.1.3.23.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ..... 195
4.3.1.3.23.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen – RCT ... 196
4.3.1.3.23.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT ..... 203
4.3.1.3.23.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – RCT ..... 233
4.3.1.3.23.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität bis Woche 24 – RCT ..... 236
4.3.1.3.23.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT ..... 237
4.3.1.3.23.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT ..... 238
4.3.1.3.23.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT ..... 240
4.3.1.3.23.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF – RCT ..... 241

4.3.1.3.23.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – RCT ... 242
4.3.1.3.23.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis – RCT ... 243
4.3.1.3.23.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf – RCT ... 244
4.3.1.3.23.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot – RCT ... 245
4.3.1.3.23.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit – RCT ... 246
4.3.1.3.23.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen – RCT ... 247
4.3.1.3.24 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 248
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 254
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 254
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 254
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 260
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 260
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 269
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 270
4.3.2.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 272
4.3.2.1.3.2 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 282
4.3.2.1.3.3 Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 292
4.3.2.1.3.4 Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 306
4.3.2.1.3.5 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 314
4.3.2.1.3.6 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 326

4.3.2.1.3.7 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 335
4.3.2.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 344
4.3.2.1.3.9 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 353
4.3.2.1.3.10 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 364
4.3.2.1.3.11 Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 388
4.3.2.1.3.12 Mortalität bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 411
4.3.2.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 415
4.3.2.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 422
4.3.2.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – indirekte Vergleiche aus RCT . 430
4.3.2.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 437
4.3.2.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten– indirekte Vergleiche aus RCT ..... 444
4.3.2.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis– indirekte Vergleiche aus RCT ..... 451
4.3.2.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf– indirekte Vergleiche aus RCT. 458
4.3.2.1.3.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot– indirekte Vergleiche aus RCT ..... 465
4.3.2.1.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit– indirekte Vergleiche aus RCT ..... 472
4.3.2.1.3.22 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 479
4.3.2.1.3.23 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 486

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 590
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 590
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 590
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 591
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 591
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 592
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 593
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 593
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 593
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen ... 594
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen ... 594
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 594
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 595
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 600
4.3.2.3.3.1 Ergebnisse der Studie VX14-661-110 auf Endpunktebene – weitere Untersuchungen ... 600
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 610
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 611
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 618
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 618
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 619
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 636
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 637
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 637
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 637
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 638
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 638
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 643
4.7 Referenzliste ... 644
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 650**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 658**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 662**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 666**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 688**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 751**

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion ..... 43
Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 45
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 60
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion ..... 66
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Tezacaftor/Ivacaftor-Studien ..... 69
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Lumacaftor/Ivacaftor-Studien ..... 70
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 93
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 94
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 98
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 99
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 101
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 103
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS] ..... 103
Tabelle 4-14: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set] ..... 105
Tabelle 4-15: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set] ..... 105
Tabelle 4-16: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set] ..... 106
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 107
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 108
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 110
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 112

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 115

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 117

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 119

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 121

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 122

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24..... 124

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 124

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 126

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 128

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 129

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 130

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 131

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 132

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 132

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen..... 136

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 137

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 137

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 141

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 142

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 142

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse zu Woche 24 ..... 146

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 147

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 148

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Lebensqualität: Responderanalyse für die Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 149

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen ..... 150

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 151

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 152

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen ..... 154

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 155

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS ..... 156

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 ..... 158

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 158

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 159

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ..... 160

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 160

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 161

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ..... 162

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 162

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 163

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten ..... 164

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 164

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 165

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF ..... 166

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 166

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 167

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten ..... 168

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 168

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 169

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis ..... 170

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 170

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 171

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf ..... 172

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 172

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 173

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot ..... 174

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 174

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 175

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit ..... 176

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 176

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 177

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen ..... 178

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 178

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set ..... 179

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 182

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 183

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 184

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 186

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 187

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 189

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 190

Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 191

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 192

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 194

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 195

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 196

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 197

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 199

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 201

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 203

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 206

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 207

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 208

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 209

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 212

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 215

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 216

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 217

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 220

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 221

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 224

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 227

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 228

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 231

Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 233

Tabelle 4-117: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 237

Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 238

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 239

Tabelle 4-120: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 240

Tabelle 4-121: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 241

Tabelle 4-122: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 242

Tabelle 4-123: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 243

Tabelle 4-124: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 244

Tabelle 4-125: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 245

Tabelle 4-126: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 246

Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 247

Tabelle 4-128: Übersicht über die Ergebnisse der RCT VX14-661-106 pro Endpunkt ..... 249
Tabelle 4-129: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche ..... 255
Tabelle 4-130: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche ..... 256
Tabelle 4-131: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche ..... 258
Tabelle 4-132: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ..... 259
Tabelle 4-133: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche ..... 261
Tabelle 4-134: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche ..... 264
Tabelle 4-135: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT VX12-809-103 und -104 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 265
Tabelle 4-136: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 269
Tabelle 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ..... 270
Tabelle 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 272
Tabelle 4-139: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 273
Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche 275
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS ..... 276
Tabelle 4-142: Meta-Analyse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 277
Tabelle 4-143: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 280
Tabelle 4-144: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 282
Tabelle 4-145: Operationalisierung von Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 283
Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche 285
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS ..... 286
Tabelle 4-148: Meta-Analyse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 287
Tabelle 4-149: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 290

Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 292

Tabelle 4-151: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 293

Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche ..... 296

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS ..... 297

Tabelle 4-154: Meta-Analyse für Morbidität: Responderanalysen der abslouten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 299

Tabelle 4-155: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 304

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 306

Tabelle 4-157: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 ..... 307

Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche ..... 308

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS ..... 309

Tabelle 4-160: Meta-Analyse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 310

Tabelle 4-161: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 ..... 312

Tabelle 4-162: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 314

Tabelle 4-163: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 315

Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche ..... 316

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS ..... 317

Tabelle 4-166: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 319

Tabelle 4-167: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 324

Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 326

Tabelle 4-169: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 327

Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche ..... 328

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS ..... 329

Tabelle 4-172: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 331

Tabelle 4-173: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 333

Tabelle 4-174: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 335

Tabelle 4-175: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 336

Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche ..... 337

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS ..... 338

Tabelle 4-178: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 340

Tabelle 4-179: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 342

Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 344

Tabelle 4-181: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 345

Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche ..... 346

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS ..... 347

Tabelle 4-184: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 349

Tabelle 4-185: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 351

Tabelle 4-186: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 353

Tabelle 4-187: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen ..... 354

Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen in RCT für indirekte Vergleiche ..... 356

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS ... 357

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Lebensqualität: Responderanalyse für die Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS ..... 358

Tabelle 4-191: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 359

Tabelle 4-192: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen ..... 362

Tabelle 4-193: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 364

Tabelle 4-194: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen ..... 365

Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche ..... 366

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS ..... 368

Tabelle 4-197: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 371

Tabelle 4-198: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen ..... 385

Tabelle 4-199: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 388

Tabelle 4-200: Operationalisierung von Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen ..... 389

Tabelle 4-201: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche ..... 390

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS ... 392

Tabelle 4-203: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 394

Tabelle 4-204: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen ..... 408

Tabelle 4-205: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 411

Tabelle 4-206: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 24 ..... 412

Tabelle 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche ..... 412

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ..... 413

Tabelle 4-209: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 415

Tabelle 4-210: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ..... 416

Tabelle 4-211: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche ..... 416

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set .. 417

Tabelle 4-213: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 418

Tabelle 4-214: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ..... 420

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 422

Tabelle 4-216: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ..... 423

Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche ..... 424

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ..... 425

Tabelle 4-219: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 426

Tabelle 4-220: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ..... 428

Tabelle 4-221: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 430

Tabelle 4-222: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten .... 431

Tabelle 4-223: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten in RCT für indirekte Vergleiche ..... 431

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ..... 432

Tabelle 4-225: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT für indirekte Vergleiche..... 433

Tabelle 4-226: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten..... 435

Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 437

Tabelle 4-228: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF ..... 438

Tabelle 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF in RCT für indirekte Vergleiche ..... 438

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ..... 439

Tabelle 4-231: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 440

Tabelle 4-232: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF ..... 442

Tabelle 4-233: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 444

Tabelle 4-234: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten..... 445

Tabelle 4-235: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten in RCT für indirekte Vergleiche..... 445

Tabelle 4-236: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set..... 446

Tabelle 4-237: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT für indirekte Vergleiche Arzneimittel..... 447

Tabelle 4-238: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten ..... 449

Tabelle 4-239: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 451

Tabelle 4-240: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis ..... 452

Tabelle 4-241: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis in RCT für indirekte Vergleiche ..... 452

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ..... 453

Tabelle 4-243: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 454

Tabelle 4-244: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis ..... 456

Tabelle 4-245: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 458

Tabelle 4-246: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf ..... 459

Tabelle 4-247: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf in RCT für indirekte Vergleiche ..... 459

Tabelle 4-248: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ..... 460

Tabelle 4-249: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 461

Tabelle 4-250: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf ..... 463

Tabelle 4-251: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 465

Tabelle 4-252: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot ..... 466

Tabelle 4-253: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot in RCT für indirekte Vergleiche ..... 466

Tabelle 4-254: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ... 467

Tabelle 4-255: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT für indirekte Vergleiche ... 468

Tabelle 4-256: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot ... 470

Tabelle 4-257: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 472

Tabelle 4-258: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit ... 473

Tabelle 4-259: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit in RCT für indirekte Vergleiche ... 473

Tabelle 4-260: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ... 474

Tabelle 4-261: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche ... 475

Tabelle 4-262: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit ... 477

Tabelle 4-263: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 479

Tabelle 4-264: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen ... 480

Tabelle 4-265: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen in RCT für indirekte Vergleiche ... 480

Tabelle 4-266: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set ... 481

Tabelle 4-267: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche ... 482

Tabelle 4-268: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen ... 484

Tabelle 4-269: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche ... 488

Tabelle 4-270: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 489

Tabelle 4-271: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 490

Tabelle 4-272: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index zu Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 492

Tabelle 4-273: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 – Region; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 493

Tabelle 4-274: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 - Region ..... 497

Tabelle 4-275: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 499

Tabelle 4-276: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen – Alter; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 501

Tabelle 4-277: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen - Alter ..... 503

Tabelle 4-278: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika ..... 504

Tabelle 4-279: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen – Baseline $FEV_1$%; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 505

Tabelle 4-280: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen – Baseline $FEV_1$% ..... 507

Tabelle 4-281: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen – Geschlecht ..... 508

Tabelle 4-282: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 509

Tabelle 4-283: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – Alter; aus RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 510

Tabelle 4-284: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – Alter ..... 514

Tabelle 4-285: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika ..... 515

Tabelle 4-286: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 516

Tabelle 4-287: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 517

Tabelle 4-288: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 518

Tabelle 4-289: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – Baseline-$FEV_1$%; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 521

Tabelle 4-290: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – Baseline-$FEV_1$% ..... 523

Tabelle 4-291: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter ..... 524

Tabelle 4-292: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika ..... 525

Tabelle 4-293: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa ..... 526

Tabelle 4-294: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 528

Tabelle 4-295: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter ..... 531

Tabelle 4-296: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika ..... 533

Tabelle 4-297: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung ..... 534

Tabelle 4-298: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden ..... 535

Tabelle 4-299: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter ..... 536

Tabelle 4-300: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Rollenfunktion – Pseudomonas aeruginosa; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 539

Tabelle 4-301: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion' des CFQ-R über 24 Wochen – Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa ..... 541

Tabelle 4-302: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter ..... 542

Tabelle 4-303: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren ..... 543

Tabelle 4-304: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden ..... 544

Tabelle 4-305: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Essstörungen – Region; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 546

Tabelle 4-306: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R über 24 Wochen – Region ..... 550

Tabelle 4-307: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren ..... 551

Tabelle 4-308: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden ..... 552

Tabelle 4-309: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden ..... 553

Tabelle 4-310: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne , subjektive Gesundheitseinschätzung ' des CFQ-R über 24 Wochen – Alter ..... 555

Tabelle 4-311: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden ..... 556

Tabelle 4-312: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Gewichtsprobleme – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 558

Tabelle 4-313: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika ..... 560

Tabelle 4-314: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren ..... 561

Tabelle 4-315: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 563

Tabelle 4-316: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer Veränderung der Punktzahl in 11 respiratorischen Domänen über 24 Wochen: Schulaktivitäten – Pseudomonas aeruginosa; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 568

Tabelle 4-317: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Schulaktivitäten' über 24 Wochen – Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa ..... 570

Tabelle 4-318: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 573

Tabelle 4-319: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 574

Tabelle 4-320: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – Geschlecht ..... 575

Tabelle 4-321: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 576

Tabelle 4-322: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 577

Tabelle 4-323: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 578

Tabelle 4-324: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – Baseline-$FEV_1$%; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 579

Tabelle 4-325: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – Baseline $FEV_1$% ..... 581

Tabelle 4-326: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – Geschlecht; aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 582

Tabelle 4-327: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – Geschlecht ..... 584

Tabelle 4-328: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 585

Tabelle 4-329: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 586

Tabelle 4-330: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 587

Tabelle 4-331: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 588

Tabelle 4-332: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen - aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 589

Tabelle 4-333: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ..... 591

Tabelle 4-334: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 591

Tabelle 4-335: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 592

Tabelle 4-336: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 593

Tabelle 4-337: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 594

Tabelle 4-338: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 596

Tabelle 4-339: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 597

Tabelle 4-340: Charakterisierung der Studienpopulationen – VX14-661-110, Datenschnitt IA2: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 599

Tabelle 4-341: Operationalisierung der Endpunkte der Studie VX14-661-110 – weitere Untersuchungen ..... 601

Tabelle 4-342: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 24 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 1 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-106 ..... 606

Tabelle 4-343: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 24 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-106 ..... 608

Tabelle 4-344: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs pro Endpunkt ..... 612

Tabelle 4-345: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..... 620

Tabelle 4-346: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 636

Tabelle 4-347: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens ..... 643

Tabelle 4-348 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-106 ..... 689

Tabelle 4-349 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-809-103 ..... 708

Tabelle 4-350 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-809-104 ..... 725

Tabelle 4-351 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-110 ..... 742
Tabelle 4-352 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-106 ..... 752
Tabelle 4-353 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-809-103 ..... 758
Tabelle 4-354 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-809-104 ..... 763
Tabelle 4-355 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-110 ..... 768

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT ..... 96

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Tezacaftor/Ivacaftor für indirekte Vergleiche ..... 97

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 134

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 139

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 144

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oben: Antibiotika = ja, unten: Antibiotika = nein) ..... 193

Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor für indirekte Vergleiche ..... 257

Abbildung 8: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 272

Abbildung 9: Meta-Analyse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 279

Abbildung 10: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 282

Abbildung 11: Meta-Analyse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 289

Abbildung 12: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 ..... 292

Abbildung 13: Meta-Analyse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – Schwellenwert: 3% aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 300

Abbildung 14: Meta-Analyse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – Schwellenwert: 5% aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 301

Abbildung 15: Meta-Analyse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – Schwellenwert: 10% aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 302

Abbildung 16: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 ..... 306

Abbildung 17: Meta-Analyse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 311

Abbildung 18: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 314

Abbildung 19: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 320

Abbildung 20: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 321

Abbildung 21: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 322

Abbildung 22: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 326

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (oben: Studie VX12-809-103, unten: Studie VX12-809-104) ..... 330

Abbildung 24: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 332

Abbildung 25: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 335

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zur Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (oben: Studie VX12-809-103, unten: Studie VX12-809-104) ..... 339

Abbildung 27: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 341

Abbildung 28: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen ..... 344

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zur Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (oben: Studie VX12-809-103, unten: Studie VX12-809-104) ..... 348

Abbildung 30: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 350

Abbildung 31: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen ..... 353

Abbildung 32: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 360

Abbildung 33: Meta-Analyse für Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zu Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 361

Abbildung 34: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen ..... 364

Abbildung 35: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – körperliches Wohlbefinden aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 373

Abbildung 36: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Rollenfunktion aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 374

Abbildung 37: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Vitalität aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 375

Abbildung 38: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Gefühlslage aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 376

Abbildung 39: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – soziale Einschränkungen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 377

Abbildung 40: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Körperbild aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 378

Abbildung 41: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Essstörungen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 379

Abbildung 42: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Therapiebelastung aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 380

Abbildung 43: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – subjektive Gesundheitseinschätzung aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 381

Abbildung 44: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Gewichtsprobleme aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 382

Abbildung 45: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – gastrointestinale Symptome aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 383

Abbildung 46: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen ..... 388

Abbildung 47: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – körperliches Wohlbefinden aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 397

Abbildung 48: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Vitalität aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 398

Abbildung 49: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Gefühlslage aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 399

Abbildung 50: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Schulaktivitäten aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 400

Abbildung 51: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Körperbild aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 401

Abbildung 52: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Essstörungen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 402

Abbildung 53: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Therapiebelastung aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 403

Abbildung 54: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – subjektive Gesundheitseinschätzung aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 404

Abbildung 55: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – respiratorische Symptome aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 405

Abbildung 56: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – gastrointestinale Symptome aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 406

Abbildung 57: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 24 ..... 411

Abbildung 58: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ..... 415

Abbildung 59: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 419

Abbildung 60: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ..... 422

Abbildung 61: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 427

Abbildung 62: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten ..... 430

Abbildung 63: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 434

Abbildung 64: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF ..... 437

Abbildung 65: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 441

Abbildung 66: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten ..... 444

Abbildung 67: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 448

Abbildung 68: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis ..... 451

Abbildung 69: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 455

Abbildung 70: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf ..... 458

Abbildung 71: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 462

Abbildung 72: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot ..... 465

Abbildung 73: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 469

Abbildung 74: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit ..... 472

Abbildung 75: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 476

Abbildung 76: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen ..... 479

Abbildung 77: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care) ..... 483

Abbildung 78: Meta-Analyse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Europa, mitte: Nordamerika, unten: Australien) ..... 496

Abbildung 79: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Alter < 18 Jahre, unten: Alter ≥ 18 Jahre) ..... 502

Abbildung 80: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: $FEV_1$ < 40%, unten: $FEV_1$ ≥ 40%) ..... 506

Abbildung 81: Kaplan-Meier Plots für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - Subgruppe: Alter < 18 Jahre (oben: Studie -103, unten: Studie -104) ..... 511

Abbildung 82: Kaplan-Meier Plots für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre (oben: Studie -103, unten: Studie -104) ..... 512

Abbildung 83: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Alter < 18 Jahre, unten: Alter ≥ 18 Jahre) ..... 513

Abbildung 84: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Baseline-$FEV_1$% < 40%, unten: Baseline-$FEV_1$% ≥ 40%) ..... 522

Abbildung 85: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Rollenfunktion; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: P. aeruginosa=pos., unten: P. aeruginosa=neg.) ..... 540

Abbildung 86: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Essstörungen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Europa, mitte: Nordamerika, unten: Australien) ..... 549

Abbildung 87: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Gewichtsprobleme; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Antibiotika=ja, unten: Antibiotika=nein) ..... 559

Abbildung 88: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen: Schulaktivitäten; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: P. aeruginosa=pos., unten: P. aeruginosa=neg.) ..... 569

Abbildung 89: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: $FEV_1\% < 40$ %, unten: $FEV_1\% \geq 40$ %) ..... 580

Abbildung 90: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: männlich, unten: weiblich) ..... 583

Abbildung 91: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre..... 640

Abbildung 92: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_1\%$..... 641

Abbildung 93: Flow-Chart der Studie VX14-661-106 ..... 707

Abbildung 94: Flow-Chart der Studie VX12-809-103 (Completed Study)..... 724

Abbildung 95: Flow-Chart der Studie VX12-809-104 (Completed Study)..... 741

Abbildung 96: Flow-Chart der Studie VX14-661-110 ..... 750

**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* |
| CFQSD | *Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary* |
| 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 |
| IA1 | Interimsanalyse 1 |
| IA2 | Interimsanalyse 2 |
| ICF | Einverständniserklärung (*informed consent form)* |
| ITT | *Intention to treat* |
| IVA | Ivacaftor |

| | |
|---|---|
| k.A. | keine Angabe |
| KI | Konfidenzintervall |
| LS Mean | *Least Squares Mean* |
| MedDRA | *Medical Dictionary for Regulatory Activities* |
| MMRM | *Mixed Model for Repeated Measures* |
| MTC | *Mixed Treatment Comparison* |
| MW | Mittelwert |
| 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* |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung *(Standard Deviation)* |
| SE | Standardfehler *(Standard Error)* |
| SF-12 | *12-Item Short Form 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 |
| 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 Ivacaftor plus Tezacaftor/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 A des Nutzendossiers.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen 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 diesem vorliegenden Modul 4 A wird die Indikation der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die an CF erkrankt sind und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* Gen) sind. Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) geführt. Der Nachweis wird auf Basis eines indirekten Vergleichs geführt, da keine direkte Evidenz zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist.

In Modul 4 B wird der Zusatznutzen für die Indikation der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren diskutiert, 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).

**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 A wird erstere Teilpopulation adressiert, d.h. Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

**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 Kombination Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen, welche in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 09. August 2017 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2017-B-086) (2). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten zusätzlich die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (*Best Supportive Care*, BSC) (2). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor ausführlich dargestellt. Unter Einhaltung dieser Anforderung erfolgt die Nutzenbewertung schließlich anhand des Vergleichs „Tezacaftor/Ivacaftor + BSC“ mit „Lumacaftor/Ivacaftor + BSC“.

**Endpunkte**

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

<u>Morbidität</u>:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24
- Responderanalysen der Lungenfunktion (absolut) ($FEV_1$%) zu Woche 24
- relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24
- Exazerbationen:
    - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

- Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) für Eltern/Betreuer in 11 Domänen über 24 Wochen

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 24

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 24
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 24
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen

Die Auflistung dieser Endpunkte berücksichtigt bereits die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs, d.h. Endpunkte die ggfs. nur in einem Teil des erforderlichen Evidenz-Netzwerks erhoben wurden (d.h. entweder nur in der RCT mit Tezacaftor/Ivacaftor versus BSC oder nur in der RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor versus BSC) erhoben wurden, werden hier bereits nicht mit aufgeführt.

**Studientypen**

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC eingeschlossen. Durch den Einschluss zweier weiterer RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC ist die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs über Placebo + BSC als Brückenkomparator möglich.

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie für Tezacaftor/Ivacaftor zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs von RCT, der den höheren Evidenzgrad besitzt und die Anforderung des G-BA an die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt.

**Datenquellen**

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs zwischen Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen. Dieser basiert auf den Ergebnissen dreier RCT (eine RCT TEZ/IVA vs. Placebo, zwei RCT LUM/IVA vs. Placebo). Eine RCT für den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tezacaftor/Ivacaftor plus BSC mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor pus BSC) konnte durch die systematische Literaturrecherche nicht identifiziert werden.

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 homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | 1 | Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind<br>oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 12 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose | 1 |
| Intervention | Einmal täglich Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg (morgens) plus Ivacaftor 150mg im Abstand von 12 Stunden | 2 | andere Intervention bzw. abweichende Dosierung | 2 |
| Vergleichstherapie | Lumacaftor 400 mg/ Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden | 3 | andere Vergleichstherapie | 3 |
| Endpunkte | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich<br>• Morbidität<br>• Lebensqualität<br>• Mortalität<br>• Sicherheit/Verträglich-keit<br>sind berichtet | 4 | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet | 4 |
| Studientyp | randomisierte kontrollierte Studie (RCT) | 5 | nicht randomisierte kontrollierte Studien | 5 |
| Studiendauer | mindestens 24 Wochen | 6 | kürzer als 24 Wochen | 6 |
| Studienstatus | Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen | 7 | Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen | 7 |
| Publikationstyp | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht | 8 | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrele-vanten Endpunkten | 8 |

Kriterien für den Einschluss von Studien für den indirekten Vergleich sind in Abschnitt 4.2.2 aufgeführt.

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

**Studienqualität:**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA durchgeführt, der auf den Ergebnissen dreier RCT (eine RCT TEZ/IVA vs. Placebo, zwei RCT LUM/IVA vs. Placebo) basiert, die durchwegs von hoher Qualität sind. Alle drei Studien besitzen niedriges Verzerrungspotenzial und eignen sich methodisch, um in einen indirekten Vergleich eingeschlossen zu werden.

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit TEZ/IVA werden unterstützend die Ergebnisse einer *Roll-over-Studie* (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 vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (3-6).

**Evidenzstufe:**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs dreier RCT (VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104). Die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist von Evidenzgrad Ib, die Meta-Analyse der beiden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht dem höchsten Evidenzgrad Ia. Basierend auf diesem hohen Evidenzgrad wird der indirekte Vergleich durchgeführt.

## 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 des indirekten Vergleichs**<br><br>**Adjustierte mittlere Änderung**<br>**oder Hedges' g**<br>**oder RR**<br>**oder HR**<br><br>**[95% KI]** | **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 [%] | adj. mittl. Änd.: 2,250 [0,619;3,880] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 [%] | adj. mittl. Änd.: 3,560 [0,731;6,389] | Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen |
| Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24<br><br>Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3% | RR: 1,66 [1,15;2,41] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5% | RR: 1,43 [0,88;2,33] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10% | RR: 2,66 [0,99;7,12] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) zu Woche 24 [kg/m²] | -<br>Europa adj. mittl. Änd.: -0,047 [-0,245;0,339]<br>Nordamerika adj. mittl. Änd.: -0,398 [-0,735;-0,061] | <br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Hinweis auf geringeren Nutzen |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | | |
| Jedwede PE: | | - | |
| | < 18 Jahre | RR: 2,39 [1,08;5,27] | Hinweis auf geringeren Nutzen |
| | ≥ 18 Jahre | RR: 0,88 [0,61;1,29] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=ja | RR: 0,84 [0,55;1,29] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=nein | RR: 1,55 [0,86;2,81] | Zusatznutzen nicht belegt |
| PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe: | | - | |
| | $FEV_1$% < 40% | RR: 0,87 [0,36;2,09] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | $FEV_1$% ≥ 40% | RR: 1,36 [0,77;2,43] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | männlich | RR: 0,85 [0,34;2,10] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | weiblich | RR: 1,61 [0,89;2,92] | Zusatznutzen nicht belegt |
| PE mit notwendiger Hospitalisierung: | | RR: 1,90 [1,003;3,60] | Hinweis auf geringeren Nutzen |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | - | |
| | < 18 Jahre | HR: 2,599 [1,034;6,531] | Hinweis auf geringeren Nutzen |
| | ≥ 18 Jahre | HR: 0,851 [0,535;1,353] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=ja | HR: 0,780 [0,464;1,310] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=nein | HR: 1,637 [0,797;3,363] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 1,349 [0,782;2,328] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 2,057 [1,044;4,054] | Hinweis auf geringeren Nutzen |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen | | | |
| Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen | | - | |
| | < 18 Jahre | adj. mittl. Änd.: -4,495 [-10,187;1,198] | Zusatznutzen nicht belegt |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ≥ 18 Jahre | adj. mittl. Änd.: 5,234 [1,820;8,649] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| | $FEV_1$% < 40% | adj. mittl. Änd.: 12,503 [1,723;23,283] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| | $FEV_1$% ≥ 40% | adj. mittl. Änd.: 2,033 [-1,054;5,120] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=ja | adj. mittl. Änd.: 4,323 [0,464;8,181] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| | Antibiotika=nein | adj. mittl. Änd.: -0,327 [-4,940;4,287] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | P.aerug.=ja | adj. mittl. Änd.: 4,586 [1,203;7,969] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| | P.aerug.=nein | adj. mittl. Änd.: -0,535 [-6,393;5,324] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme ≥ 4 Punkte) | | RR: 1,34 [1,03;1,76] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen | | | |
| Körperliches Wohlbefinden | | - | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,578 [-1,043;-0,113] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,422 [0,157;0,687] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | Antibiotika=ja | Hedges' g: 0,264 [-0,031;0,558] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=nein | Hedges' g: 0,232 [-0,139;0,603] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Kochsalzlösung =ja | Hedges' g: -0,067 [-0,376;0,243] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Kochsalzlösung=nein | Hedges' g: 0,405 [0,061;0,748] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,308 [0,008;0,608] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: -0,110 [-0,466;0,246] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Rollenfunktion | | - | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,691 [-1,289;-0,092] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,072 [-0,192;0,335] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | P.aerug.=ja | Hedges' g: 0,110 [-0,165;0,385] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | P.aerug.=nein | Hedges' g: -0,455 [-0,951;0,041] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Vitalität | | - | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,400 [-0,997;0,198] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,151 [-0,111;0,413] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,113 [-0,140;0,366] | Zusatznutzen nicht belegt |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,939 [-1,762;-0,116] | Zusatznutzen nicht belegt[a] |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: -0,240 [-0,069;0,550] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: -0,587 [-0,671;0,098] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gefühlslage | | Hedges' g: -0,111 [-0,341;0,118] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Soziale Einschränkungen | | Hedges' g: 0,123 [-0,104;0,350] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Körperbild | | Hedges' g: -0,096 [-0,322;0,131] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Essstörungen | | - | |
| | Europa | Hedges' g: 0,033 [-0,287;0,354] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Nordamerika | Hedges' g: -0,255 [-0,655;0,146] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,032 [-0,206;0,271] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,548 [-1,316;0,220] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,153 [-0,144;0,449] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: -0,231 [-0,587;0,126] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Therapiebelastung | | - | |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,317 [0,018;0,617] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: 0,135 [-0,221;0,492] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung | | - | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,461 [-1,056;0,133] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,249 [-0,015;0,513] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,266 [-0,044;0,576] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: -0,202 [-0,585;0,181] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gewichtsprobleme | | - | |
| | Antibiotika=ja | Hedges' g: -0,118 [-0,425;0,189] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=nein | Hedges' g: 0,113 [-0,280;0,506] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: -0,012 [-0,262;0,241] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,490 [-1,309;0,329] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gastrointestinale Symptome | | Hedges' g: 0,076 [-0,152;0,304] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen | | | |

| | | |
|---|---|---|
| Körperliches Wohlbefinden | Hedges' g: 0,018 [-0,740;0,776] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Vitalität | Hedges' g: 0,284 [-0,475;1,044] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gefühlslage | Hedges' g: 0,026 [-0,730;0,782] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schulaktivitäten | -<br>P.aerug.=ja Hedges' g: 0,322 [-0,695;1,340]<br>P.aerug.=nein Hedges' g: -0,764 [-1,931;0,404] | <br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Zusatznutzen nicht belegt |
| Körperbild | Hedges' g: 0,471 [-0,293;1,234] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Essstörungen | Hedges' g: -0,003 [-0,763;0,757] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Therapiebelastung | Hedges' g: -0,926 [-1,693;-0,159] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung | Hedges' g: -0,269 [-1,027;0,489] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Respiratorische Symptome | Hedges' g: -0,080 [-0,840;0,681] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gewichtsprobleme | kein indirekter Vergleich durchgeführt | - |
| Gastrointestinale Symptome | Hedges' g: 0,367 [-0,397;1,130] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Mortalität bis Woche 24 | keine Ereignisse | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | RR: 0,96 [0,91;1,02] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | -<br>männlich RR: 0,59 [0,24;1,42]<br>weiblich RR: 1,62 [0,87;3,01] | <br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten | RR: 0,35 [0,09;1,40] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | RR: 1,10 [0,82;1,49] | Zusatznutzen nicht belegt |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten | | - | |
| | $FEV_1$% < 40% | RR: 0,88 [0,25;3,13] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | $FEV_1$% ≥ 40% | RR: 1,17 [0,82;1,67] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | männlich | RR: 0,79 [0,47;1,31] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | weiblich | RR: 1,57 [0,99;2,48] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis | | RR: 0,76 [0,42;1,38] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Vermehrter Auswurf | | RR: 1,15 [0,68;1,94] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Atemnot | | RR: 0,55 [0,25;1,21] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Übelkeit | | RR: 0,80 [0,38;1,68] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Kopfschmerzen | | RR: 1,22 [0,72;2,06] | 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, NA = nicht berechenbar, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

[b] Unter Berücksichtigung der Relevanzschwelle erfolgt keine Interpretation des statistisch signifikanten Ergebnisses hinsichtlich eines Zusatznutzens – Details zur Interpretation siehe Text nach dieser Tabelle

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus 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 24. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des zu Woche 24 versus Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des $FEV_1$% liegen bei 2,3 % des Normwertes im indirekten Vergleich zu LUM/IVA und sind statistisch signifikant. Die Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des $FEV_1$) im Vergleich zu LUM/IVA ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in der Bewältigung seines Alltags. Dies wird (siehe dazu später) auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keine der neun geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Die mittleren relative Veränderung der $FEV_1$% mit 3,6 % Verbesserung unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich versus LUM/IVA, die statistisch signifikant ist, bestätigt 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.

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. 1,4 und 2,7) eine statistisch signifikante Überlegenheit unter TEZ/IVA versus LUM/IVA für den Schwellenwert 3 %. 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.

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

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-106 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter TEZ/IVA über insgesamt mindestens 48 Wochen stabil bleibt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der Lungenfunktion, dargestellt anhand der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert ($FEV_1$%), konnte in der Gesamtschau der diskutierten Operationalisierungen gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich versus LUM/IVA bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein geringer Zusatznutzen begründet ist. Es liegt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen geringen Zusatznutzen begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dies als Hinweis einzustufen.

**Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI**

Zur Durchführung des indirekten Vergleichs der Veränderung des BMI von TEZ/IVA zu LUM/IVA lag ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich der Region der Studiendurchführung vor. Daher konnte der indirekte Vergleich nur innerhalb der Regionen durchgeführt werden. Im Ergebnis trat nur in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA versus TEZ/IVA auf. Diese Verbesserung des BMI über 24 Wochen war für diese Subgruppe unter TEZ/IVA geringer als unter LUM/IVA.

Dieses Ergebnis scheint im Wesentlichen durch eine bezüglich der Region starke Heterogenität des Behandlungseffektes unter LUM/IVA versus Placebo begründet, bei der sich in der Meta-Analyse ein sehr ausgeprägter Behandlungseffekt im BMI nur in Nordamerika zeigte. Angesichts der Tatsache, dass es sich um randomisierte vergleichende Studien handelte, die zusätzlich doppelblind durchgeführt wurden, konnte schon bei der Nutzenbewertung für LUM/IVA versus Placebo keine plausible Erklärung für diese Effektmodifikation gefunden werden (7). Eine vergleichbare Effektmodifikation in der RCT zu TEZ/IVA vs. Placebo wurde in der Studie VX14-661-106 nicht erneut beobachtet. Es war jedoch bei insgesamt in den Subgruppen bezüglich der Region jeweils statistisch nicht signifikanten Vorteilen für TEZ/IVA versus Placebo dieser in Europa sogar numerisch größer. Aus dieser Konstellation der Studieneffekte ergab sich im indirekten Vergleich dieses Ergebnis für Nordamerika zum Nachteil von TEZ/IVA. Eine plausible Erklärung für dieses Ergebnis selbst sowie für die dadurch (indirekt) erkennbare Heterogenität zwischen den Regionen konnte jedoch nicht identifiziert werden. In der Bewertung ausschließlich für die Region Nordamerika muss zunächst jedoch ein geringerer Nutzen für TEZ/IVA versus LUM/IVA hinsichtlich des BMI festgestellt werden, auch wenn dessen Plausibilität fraglich ist. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

Bei den europäischen Patienten war lediglich ein irrelevanter Unterschied in der BMI-Verbesserung zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel TEZ/IVA und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie zu erkennen. Wegen dieser Unterschiede in den Regionen mit dem für TEZ/IVA besseren Ergebnis in Europa kann dieses Ergebnis des BMI nicht als ein generell geringerer Nutzen eingestuft werden.

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für 24 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelten Patienten, blieb der BMI im Mittel praktisch konstant (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 24 Wochen Behandlung.

In der Gesamtschau zum Endpunkt BMI wird wegen der Heterogenität bezüglich der Regionen ein Zusatznutzen (bzw. geringerer Nutzen) für TEZ/IVA nicht als belegt eingeschätzt. Diese Einschätzung wird insbesondere unter Würdigung der für den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen Ergebnisse für die Region „Europa“ getroffen.

**Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 24 Wochen** sowie **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation**

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell und speziell im Patientenkollektiv dieses Anwendungsgebietes A eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gelten als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit agressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus als solche die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel.

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.

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation traten für vier von neun geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auf Gesamtniveau sondern ausschließlich innerhalb von Subgruppen interpretierbar. Für die Faktoren „vorangegangene Antibiotika-Inhalation“, „$FEV_1$% bei Baseline“ und „Geschlecht“ ergaben sich dabei für den indirekten Vergleich TEZ/IVA versus LUM/IVA jeweils in beiden Subgruppen dieser drei Faktoren ausschließlich statistisch nicht signifikante Effekte. Lediglich hinsichtlich des Alters ergab sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil zu einer geringeren Häufigkeit des Auftretens jedweder Exazerbation für LUM/IVA versus TEZ/IVA in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre). In der alternativen Subgruppe der älteren Patienten lag ebenfalls ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis für diesen Endpunkt im indirekten Vergleich vor, hier jedoch zugunsten von TEZ/IVA.

Anzumerken ist jedoch, dass in der Studie VX14-661-106 für den Vergleich TEZ/IVA versus Placebo in beiden Altersstrata eine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit unter TEZ/IVA versus Placebo vorliegt. Das Ausmaß der Reduktion ist in der Subgruppe der älteren Patienten (bei insgesamt offensichtlich höherer Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten bei den durch die längere Erkrankungsdauer nicht nur älteren sondern im Mittel auch schwerer beeinträchtigten Patienten) jedoch deutlicher ausgeprägt. Es ist deshalb fraglich, inwieweit es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um einen Zufallsbefund handelt, der möglicherweise ein falsch positives Ergebnis des Tests auf Effektmodifikation angesichts von einer sehr zahlreichen Testung und damit nicht mehr gewährleisteter Kontrolle der Irrtumswahrscheinlichkeit darstellt. Außerdem ist anzumerken, dass die Patientenanzahl in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre deutlich geringer war, als die der Patienten ab 18 Jahren. In der Gesamtschau der Subgruppenfaktoren „$FEV_1$% bei Baseline“, „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ und dem Alter scheint sich hingegen ein Trend zugunsten von TEZ/IVA abzuzeichnen, nämlich eine stärkere Reduktion der Häufigkeit jedweder Exazerbation unter TEZ/IVA versus LUM/IVA bei prinzipiell eher schwerer erkrankten Patienten auftritt.

Betrachtet man im Zusammenhang auch den Endpunkt der „Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation“, so ergibt sich auch dafür ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich des Alters und auch dafür ein statistisch signifikanter Vorteil unter LUM/IVA versus TEZ/IVA nur in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre. Für den Faktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ lag ebenfalls ein Beleg auf Effektmodifikation vor, mit einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis zugunsten von LUM/IVA versus TEZ/IVA für Patienten ohne vorangegangene Inhalation von Antibiotika. Hingegen liegen auch bei diesem Endpunkt nicht statistisch signifikante numerische Vorteile zugunsten von TEZ/IVA versus LUM/IVA für diejenigen Patienten vor, die tendenziell schwerer erkrankt sind (Patienten ≥ 18 Jahre, Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika).

Diese beiden Operationalisierungen des Endpunktes „Auftreten jedweder pulmonaler Exazerbation“ führen ausschließlich für die Patienten < 18 Jahre zu einem geringeren Nutzen unter TEZ/IVA versus LUM/IVA. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

**Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation in 24 Wochen** sowie **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation**

Für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA versus TEZ/IVA. Belege auf Subgruppeneffekte traten nicht auf, so dass das Ergebis auf dem Niveau des Gesamtkollektivs zu interpretieren ist.

Betrachtet man im Zusammenhang auch den Endpunkt der „Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbation“, so ergibt sich auch dafür ein statistisch signifikanter Vorteil unter LUM/IVA versus TEZ/IVA. Belege auf Effektmodifikation traten für diese Operationalisierung des Endpunktes nicht auf, so dass das Ergebnis auf dem Niveau des Gesamtkollektivs zu interpretieren ist.

Diese beiden Operationalisierungen des Endpunktes „Auftreten von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation“ führen daher zu einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen für TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

**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 ergeben sich für vier von neun geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auf Gesamtniveau, sondern ausschließlich innerhalb von Subgruppen interpretierbar.

Für die Faktoren „Alter“, „$FEV_1$% bei Baseline“, „vorangegangene Antibiotika-Inhalation“ und „vorangegangene Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“ ergaben sich dabei für den indirekten Vergleich TEZ/IVA versus LUM/IVA jeweils in einer der beiden Subgruppen dieser Faktoren statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA. Statistisch signifikante Vorteile für TEZ/IVA lagen dabei für die älteren Patienten (≥ 18 Jahre), für die Patienten mit einem $FEV_1$% < 40 % bei Baseline, für die Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika und für die Patienten mit vorhergegangener Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa vor. Die Verbesserungen lagen im Bereich von 4,3 bis zu 12,5 Punkten (letzterer sehr hoher Wert trat bei den Patienten mit $FEV_1$% < 40 % bei Baseline auf). Diese Ausprägungen scheinen daraufhin zu deuten, dass insgesamt die deutlicheren Vorteile bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den im Mittel schwerer erkrankten Patienten auftraten.

Da für diese Domäne des CFQ-R mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine validierte MCID vorliegt, zeigt das zusätzlich gewonnene Ergebnis einer statistisch signifikant verbesserten Responserate unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA einen deutlichen Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation an.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über weiter Behandlung für 24 Wochen mit TEZ/IVA praktisch konstant (nur eine numerisch geringe, statistisch nicht signifikante Änderung in dem Verlängerungsintervall für die weiterbehandelten Patienten). Die Responderrate für diese Domäne bleibt nach 24 Wochen (Behandlung in der Studie VX14-661-106) auch für weitere 24 Wochen praktisch unverändert hoch.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ eine relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

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

In vier der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils für einzelne Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vor.

In der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ lagen statistisch signifikante Vorteile für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA für die Patienten ≥ 18 Jahre vor, für Patienten ohne vorangegangene Inhalation hypertoner Kochsalzlösung und für Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden. Auf der anderen Seite gab es für diese Domäne einen Vorteil für LUM/IVA in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre; für die Subgruppe „Alter“ liegt von daher also eine deutliche qualitative Interaktion vor.

Auch in den Domänen „Rollenfunktion“ und „Vitalität“ gab es in je einer Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von TEZ/IVA (Patienten < 18 Jahre bzw. Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika). Für die Domäne „Therapiebelastung“ gab es hingegen wieder einen Vorteil für TEZ/IVA in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden.

Insgesamt ist jedoch zu diesen Subgruppeneffekten zu sagen, dass deren klinische Relevanz jeweils nicht gezeigt wurde, da die 95%-Konfidenzintervalle der standardisierten Effektmaße (Hedges‘ g) eine mindestens geringe klinische Relevanz jeweils nicht belegen. Daher kann aus diesen Ergebnissen – jeweils wie diskutiert, in Subgruppen aufgetreten – nicht auf das Vorliegen eines Zusatznutzens geschlossen werden.

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

Die Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die wenigen Patienten, die in der Studie noch nicht 14 Jahre alt waren – und für die daher die Beurteilung der Lebensqualität zusätzlich durch die Eltern bzw. Betreuungspersonen erfolgte, waren die Unterschiede zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA im indirekten Vergleich mit einer Ausnahme für alle Domänen nicht statistisch signifikant. In der Domäne „Therapiebelastung“ trat für das „Gesamtkollektiv“ der hier nur betroffenen Patienten unter 14 Jahren ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA auf.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht gezeigt wurde, da das 95%-Konfidenzintervall des standardisierten Effektmaßes (Hedges‘ g) eine mindestens geringe klinische Relevanz nicht belegt. Zusätzlich ist das Ergebnis eher implausibel, da die Selbsteinschätzung der Patienten insgesamt (wozu auch die hier diskutierte Gruppe der Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren gehören, die auch selbst den CFQ-R ausfüllen) für diese Domäne „Therapiebelastung“ zumindest in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden ein statistisch signifikant positives Ergebnis für TEZ/IVA ergaben (und die alternative Subgruppe ein numerisch positives aber statistisch nicht signifikantes Ergebnis erbrachte). Daher wird dieses Ergebnis nicht im Sinne des Vorliegens eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens interpretiert.

**Mortalität**

Zur Beurteilung der Mortalität traten in allen drei Studien und den beiden für den indirekten Vergleich relevanten Behandlungsgruppen (TEZ/IVA bzw. LUM/IVA) 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 Abschnitt 4.5.4).

**Sicherheit/Verträglichkeit:**

Für keinen der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt hatten) sowie für keinen der sieben dargestellten Endpunkte „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ liegen statistisch signifikante Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vor.

Es zeigen sich jedoch Trends zugunsten TEZ/IVA bezüglich der Sicherheit (Atemnot RR: 0,55 [0,25;1,21] und unerwünschter Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten RR: 0,35 [0,09;1,40]).

Dies deckt sich auch mit Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag (sog. „Real World Daten“), die seit Markteintritt von LUM/IVA für Patienten ab 12 Jahren (November 2015) gesammelt und publiziert wurden. Zwei Beobachtungsstudien, eine französische (8) und eine australische (9), beschrieben die Erfahrungen mit Patienten mit stark fortgeschrittener Lungenerkrankung ($FEV_1$% < 40 %). In beiden Studien traten respiratorische unerwünschte Ereignisse, insbesondere Atemnot und Brustenge, deutlich häufiger auf als in den pivotalen RCT zu LUM/IVA, die in den indirekten Vergleich eingingen (VX12-809-103, VX12-809-104). Eine amerikanische monozentrische Studie, die zusätzlich Patienten mit einer weniger eingeschränkten Lungenfunktion untersuchte, kam zu ähnlichen Ergebnissen: respiratorische UE unter LUM/IVA traten bei Patienten mit besserer Lungenfunktion bei Therapiebeginn seltener auf als bei Patienten mit schlechterer Lungenfunktion (10). In allen genannten Studien lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund respiratorischer UE abbrachen, deutlich über denen der Zulassungsstudien für LUM/IVA.

Für LUM/IVA zeigt sich ein akuter Abfall der Lungenfunktion in den ersten Stunden nach der initialen Einnahme (9, 11, 12); dieser könnte mitverantwortlich sein für die respiratorischen unerwünschten Ereignisse, die meist zu Beginn der Behandlung auftreten (12). Der akute Abfall der Lungenfunktion nach initialer Einnahme ist auch für TEZ/IVA (VX14-661-106) untersucht worden (13); es konnte kein signifikanter Abfall der Lungenfunktion gegenüber Placebo festgestellt werden. Diese Daten lassen vermuten, dass unter Realbedingungen, insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion – nur wenige dieser Patienten waren in den RCT des indirekten Vergleichs für LUM/IVA (VX12-809-103 und -104) bzw. TEZ/IVA (VX14-661-106) eingeschlossen - unter TEZ/IVA eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit zu beobachten sein wird als unter LUM/IVA. Studie VX15-661-114 (siehe hierzu Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8) untersucht eben diese Frage der Sicherheit und Verträglichkeit von TEZ/IVA bei Patienten, die LUM/IVA aufgrund respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen mussten.

**Weitere Endpunkte**

Ein weiterer Vorteil zugunsten TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA ist in den Arzneimittelwechselwirkungen zu sehen. Im Gegensatz zu Lumacaftor, führt Tezacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen. Dies hat für CF-Patienten, die im Rahmen der symptomatischen BSC meist eine Vielzahl weiterer Medikamente einnehmen, spürbare Vorteile.

Da die Induktion von CYP3A4 durch eine Therapie mit LUM/IVA zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Medikamenten führt, wird für diese Medikamente eine gemeinsame Anwendung mit LUM/IVA entweder nicht empfohlen oder es muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (gilt z.B. für Immunsuppresiva, Antidepressiva, Antiphlogistika (Ibuprofen), Antipsychotika, Benzodiazepine, Protonenpumpenhemmer/H2-Blocker, systemische Kortikosteroide, orale Hypoglykämika, bestimmte Antibiotika und Antimykotika) (14). Insbesondere sind hormonelle Kontrazeptiva bei einer Therapie mit LUM/IVA nicht als wirksam anzusehen (14). Die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva ist bei einer Therapie mit TEZ/IVA jedoch nicht eingeschränkt (15), was für Patientinnen einen großen Zugewinn bei der Auswahl der Möglichkeiten der Empfängnisverhütung bedeutet.

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 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen geringen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität ($FEV_1$%) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) bei Behandlung mit TEZ/IVA versus LUM/IVA (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Innerhalb der Morbidität liegen hinsichtlich des Auftretens jedweder pulmonaler Exazerbation bei Patienten < 18 Jahren und hinsichtlich von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen für das Gesamtkollektiv Hinweise auf einen geringeren Nutzen unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die Interpretation des Endpunktes „Auftreten jedweder Exazerbationen“ ist in Ergänzung des obigen Abschnittes zusätzlich zu beachten, dass die Ereignisse der Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen in der Zählung jedweder Exazerbation enthalten sind (Hospitalisierungen umfassen jeweils ca. ein Drittel aller Exazerbationen) und insofern diese beiden Aspekte der Morbidität nicht vollkommen separat bewertet werden können. Für die Interpretation dieser Ergebnisse ist es zudem wichtig, dass Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, als Untergruppe „jedweder Exazerbation“, insgesamt eher seltene Ereignisse darstellen. Deshalb könnten sie ggf. stärker anfällig für zufällige Effekte sein als die Endpunkte mit häufiger auftretenden Ereignissen (jedwede pulmonale Exazerbation, mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation).

Summarisch wird in der Abwägung positiver und negativer Effekte, deren Relevanz und Stärke und deren Vorhandensein für das Gesamtkollektiv oder nur Subgruppen der **Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Tezacaftor/Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **Lumacaftor/Ivacaftor** (jeweils zuzüglich *Best Supportive Care*) als **gering** eingestuft.

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-106 (TEZ/IVA versus Placebo) und zweier randomisierter kontrollierter Studien (VX12-809-103 und -104 für LUM/IVA versus Placebo) konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials zu einem indirekten Vergleich herangezogen werden. Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor bei verlängerter Behandlung (über insgesamt 48 Wochen) ableitbar. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor im indirekten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen für Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor** niederschlägt.

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

Über 95 % der in den indirekten Vergleich eingegangenen 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 Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet A auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu den Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) versus BSC auf den deutschen Versorgungskontext hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung und in der Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für dieses Kombinationsarzneimittel (Orkambi®) bestätigt (3).

## 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 ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. | Hinweis auf geringen 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 Ivacaftor plus Tezacaftor/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 A des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor wird im Folgenden im gesamten Modul 4 A zur besseren Lesbarkeit als Tezacaftor/Ivacaftor bzw. TEZ/IVA bezeichnet.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen 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 diesem vorliegenden Modul 4 A wird die

Indikation der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die an CF erkrankt sind und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* Gen) sind. Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) geführt. Der Nachweis wird auf Basis eines indirekten Vergleichs geführt, da keine direkte Evidenz zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist.

In Modul 4 B wird der Zusatznutzen für die Indikation der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren diskutiert, 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).

**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 A wird erstere Teilpopulation adressiert, d.h. Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

**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 Kombination Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen, welche in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 09. August 2017 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2017-B-086) (2). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten zusätzlich die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (*Best Supportive Care*, BSC) (2). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor ausführlich dargestellt. Unter Einhaltung dieser Anforderung erfolgt die

Nutzenbewertung schließlich anhand des Vergleichs „Tezacaftor/Ivacaftor + BSC“ mit „Lumacaftor/Ivacaftor + BSC“.

**Endpunkte**

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

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24
- Responderanalysen der Lungenfunktion (absolut) ($FEV_1$%) zu Woche 24
- relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24
- Exazerbationen:
    - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) für Eltern/Betreuer in 11 Domänen über 24 Wochen

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 24

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 24
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 24
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen

Die Auflistung dieser Endpunkte berücksichtigt bereits die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs, d.h. Endpunkte die ggfs. nur in einem Teil des erforderlichen Evidenz-Netzwerks erhoben wurden (d.h. entweder nur in der RCT mit Tezacaftor/Ivacaftor versus BSC oder nur in der RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor versus BSC) erhoben wurden, werden hier bereits nicht mit aufgeführt.

**Studientypen**

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC eingeschlossen. Durch den Einschluss zweier weiterer RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC ist die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs über Placebo + BSC als Brückenkomparator möglich.

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie für Tezacaftor/Ivacaftor zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs von RCT, der den höheren Evidenzgrad besitzt und die Anforderung des G-BA an die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt.

### 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 homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | 1 | Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind<br>oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 12 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose | 1 |
| Intervention | Einmal täglich Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg (morgens) plus Ivacaftor 150mg im Abstand von 12 Stunden | 2 | andere Intervention bzw. abweichende Dosierung | 2 |
| Vergleichstherapie | Lumacaftor 400 mg/ Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden | 3 | andere Vergleichstherapie | 3 |
| Endpunkte | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich<br>• Morbidität<br>• Lebensqualität<br>• Mortalität<br>• Sicherheit/Verträglich-keit<br>sind berichtet | 4 | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet | 4 |
| Studientyp | randomisierte kontrollierte Studie (RCT) | 5 | nicht randomisierte kontrollierte Studien | 5 |
| Studiendauer | mindestens 24 Wochen | 6 | kürzer als 24 Wochen | 6 |
| Studienstatus | Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen | 7 | Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen | 7 |
| Publikationstyp | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht | 8 | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrele-vanten 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 A zu beurteilende Teilpopulation umfasst die Behandlung der zystischen Fibrose bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

**Intervention:**

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

**Vergleichstherapie:**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor 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 Verbesserug der Lebensqualität sollen die Patienten zusätzlich die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (*Best Supportive Care*, BSC) (2).

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* bzw. LUM/IVA für Lumacaftor/Ivacaftor + *Best Supportive Care*. Dabei wird nicht jedes Mal erwähnt, dass beide Therapien jeweils zusätzlich zur bestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurden.

**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 sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Zulassung neuer Medikamente bei zystischer Fibrose (16).

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.

Aufgrund der Studienlage, welche dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt ist, existiert keine direkte Evidenz in Form von RCT des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (d.h. TEZ/IVA vs. LUM/IVA). Daher besteht die Notwendigkeit, zusätzlich nach Studien zu suchen, die einen indirekten Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA ermöglichen. Voraussetzung für eine solche Möglichkeit ist das Vorhandensein mindestens eines gemeinsamen Brückenkomparators. Aufgrund der zeitlichen Entwicklungshistorie sowohl von LUM/IVA als auch von TEZ/IVA und angesichts des Schweregrades der Erkrankung ist von vornherein als bekannt vorauszusetzen, dass BSC (d.h. im Kontext der RCT „Placebo + BSC“) dieser Brückenkomparator sein wird. Trotzdem wird zur Gewährleistung der Vollständigkeit der Evidenzbasis bei der Recherche nach RCT für den indirekten Vergleich zunächst offen gelassen, ob ggfs. doch noch weitere gemeinsame Brückenkomparatoren identifiziert werden können.

Die Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Studien hierfür sind in den beiden nachfolgenden Tabellen definiert (Tabelle 4-5 für TEZ/IVA-Studien bzw. Tabelle 4-6 für LUM/IVA-Studien).

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Tezacaftor/Ivacaftor-Studien

| | **Einschlusskriterien** | **E** | **Ausschlusskriterien** | **A** |
|---|---|---|---|---|
| Patientenpopulation | Jugendliche und erwachsene Patienten ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | 1 | Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind<br>oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 12 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose | 1 |
| Intervention | Einmal täglich Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg und Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden | 2 | andere Intervention bzw. abweichende Dosierung | 2 |
| Vergleichstherapie | alle Interventionen | 3 | - | 3 |
| Endpunkte | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich<br>• Morbidität<br>• Lebensqualität<br>• Mortalität<br>• Sicherheit/Verträglichkeit<br>sind berichtet | 4 | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet | 4 |
| Studientyp | randomisierte kontrollierte Studie (RCT) | 5 | nicht randomisierte kontrollierte Studien | 5 |
| Studiendauer | mindestens 24 Wochen | 6 | kürzer als 24 Wochen | 6 |
| Studienstatus | Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen | 7 | Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen | 7 |
| Publikationstyp | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht | 8 | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten | 8 |

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Lumacaftor/Ivacaftor-Studien

| | **Einschlusskriterien** | **E** | **Ausschlusskriterien** | **A** |
|---|---|---|---|---|
| Patientenpopulation | Jugendliche und erwachsene Patienten ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | 1 | Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind<br>oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 12 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose | 1 |
| Intervention | Lumacaftor 400 mg / Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden | 2 | andere Intervention bzw. abweichende Dosierung | 2 |
| Vergleichstherapie | alle Interventionen | 3 | - | 3 |
| Endpunkte | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich<br>• Morbidität<br>• Lebensqualität<br>• Mortalität<br>• Sicherheit/Verträglich-keit<br>sind berichtet | 4 | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet | 4 |
| Studientyp | randomisierte kontrollierte Studie (RCT) | 5 | nicht randomisierte kontrollierte Studien | 5 |
| Studiendauer | mindestens 24 Wochen | 6 | kürzer als 24 Wochen | 6 |
| Studienstatus | Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen | 7 | Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen | 7 |
| Publikationstyp | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht | 8 | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrele-vanten Endpunkten | 8 |

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie für TEZ/IVA zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs von RCT, der den höheren Evidenzgrad besitzt und die Anforderung des G-BA an die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt. Aus diesem Grund wird auch auf das Durchführen einer systematischen Literaturrecherche für nicht randomisierte Studien verzichtet. 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 (17) 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 0 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 von positiver Einordnung für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

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

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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

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

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

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).

[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.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als 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%)
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Bronchodilatatoren in der Vortherapie (ja / nein, Art der Bronchodilatation)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Corticosteroiden in der Vortherapie (ja / nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn (ja / nein)

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 ($FEV_1$%) zu Woche 24**

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 (16). 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) (18). Das Bundesamt 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 (19).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des $FEV_1$% zu Woche 24. Des Weiteren werden die Responderanalysen für die absoluten Veränderungen zu Woche 24 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* (20) 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* (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (21) bzw. Wang (22). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent ($FEV_1$%) bezeichnet.

- **Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24**

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie 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 (16). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (23). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom $FEV_1$% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das $FEV_1$% (23). 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 (19), 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 Veränderung zu Woche 24 gegenüber Baseline.

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

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

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

  - **Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen**
  - **Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
  - **Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
  - **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
  - **Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
  - **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 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 (18, 24-27). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung (18). Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen der $FEV_1$-Wert der CF-Patienten insgesamt schneller ab (18). Für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gelten analoge Zusammenhänge (28). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden (18, 24, 29). Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier Methoden der pulmonalen Therapie bei CF (30, 31). 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 (19). Im Rahmen der Bewertung der Erstzulassung von Lumacaftor/Ivacaftor wurden pulmonale Exazerbationen als patientenrelevant anerkannt (3).

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

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

➢ **Lebensqualität**

- **Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R (CFQ-$R_{Resp}$) über 24 Wochen**
- **Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen**
- **Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen**

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 (32, 33). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (34, 35). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (36).

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (36, 37). 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 (38). 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 (39-43). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem" im CFQ-R ($CFQ\text{-}R_{Resp}$) wird als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinically important difference*, MCID) angegeben (44). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (37, 38, 45, 46).

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.

- **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 bis Woche 24**
- **Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten**

- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24:**
  - **Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF**
  - **Husten**
  - **Hämoptysis**
  - **Vermehrter Auswurf**
  - **Atemnot**
  - **Übelkeit**
  - **Kopfschmerzen**

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

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im Studienverlauf bis Woche 24 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 (47) als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Hedges‘ g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (*Mixed Models for Repeated Measurement*, MMRM) ausgewertet. Nach welchen Variablen im Einzelfall adjustiert wird, ist in den jeweiligen Operationalisierungen angegeben.

Für Endpunkte, die über die Zeit mittels *Time-To-Event* Analysen ausgewertet werden, werden als Effektschätzer *Hazard Ratios* mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet.

#### 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.*

---

[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.*

Die hier beschriebene Methodik der Meta-Analysen bezieht sich ausschließlich auf die RCT, die zur Durchführung indirekter Vergleiche herangezogen werden. Es wurden zwei RCT eingeschlossen, die einen Vergleich zwischen der zweckmäßigen Vergleichstherapie LUM/IVA und dem Brückenkomparators (Placebo + BSC) ermöglichen, welcher für den indirekten Vergleich zur Verfügung (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.6) steht. Für das zu bewertende Arzneimittel TEZ/IVA wird lediglich eine RCT eingeschlossen, weshalb hierfür keine meta-analytische Betrachtung erforderlich ist. Es wird im Folgenden also die Methodik der „direkten Meta-Analysen“ beschrieben, konkret also die entsprechende Zusammenfassung der beiden bekannten und abgeschlossenen RCT zu LUM/IVA.

Für jeden Endpunkt werden studienübergreifend Meta-Analysen durchgeführt, sofern zu mehr als einer RCT Ergebnisse vorliegen und diese eine zumindest weitgehend identische Operationalisierung aufweisen. Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten werden in den Meta-Analysen mittels relativer Risiken und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben und interpretiert. Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete Relevanzschwellen vorliegen – durch Mittelwertsdifferenzen (inklusive deren 95%-Konfidenzintervalle) meta-analytisch zusammengefasst. Bei Fehlen geeigneter Relevanzschwellen werden die Ergebnisse der Meta-Analysen mittels des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) dargestellt.

Die Meta-Analysen werden sowohl mit festen als auch mit zufälligen Effekten berechnet. Die Modelle mit festen Effekten folgen der gängigen Inversen-Varianz Methodik, Modelle mit zufälligen Effekten der Methodik von DerSimonian & Laird (48). Die Analyse erfolgte mit der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064. In Fällen, in denen in einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des jeweiligen Endpunkts aufgetreten sind, wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur für die betreffenden Zellen addiert. Liegen für alle Studienarme keine Ereignisse vor, wird für den entsprechenden Endpunkt keine Meta-Analyse berechnet.

Als Basis für die Berechnung der Meta-Analysen werden die adjustierten Effektschätzer und Konfidenzintervallgrenzen herangezogen, die aus den eigens für diese Nutzenbewertung angestellten Zusatzanalysen resultieren. Abweichungen zwischen den Schätzern auf Studienebene zwischen den Forest-Plots und den Zusatzanalysen können sich durch gerundete Angaben ergeben, die bei der Berechnung der Meta-Analysen verwendet werden und als Folgeerscheinung unvermeidbar sind.

Das Ausmaß der statistischen Heterogenität wird anhand der $I^2$-Statistik beurteilt. Hierbei wird ein $I^2 \leq 50$ % als gering, > 50 – 75 % als mäßig und ≥ 75 % als hoch heterogen interpretiert (49).

Gemäß den Vorgaben des Methodenpapiers 5.0 des IQWiG (47) werden bei Vorliegen von wenigen Studien (hier n=2), die zudem homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik sind, zur Interpretation des Zusatznutzens die Meta-Analysen mit festen Effekten herangezogen. Bei Vorliegen hoher Heterogenität werden die Ergebnisse zwar trotzdem dargestellt, jedoch nicht weiter interpretiert, sowie auch keine indirekten Vergleiche basierend auf meta-analytischen Schätzern angestellt (vgl auch Abschnitt 4.2.5.6).

Methodisch ist es angezeigt, den eventuellen Übergang von der Betrachtung einer Meta-Analyse mit festen Effekten zu einer mit zufälligen Effekten nicht von der konkreten Heterogenität, sondern von der Studiensituation abhängig zu machen. Zusätzlich ist es jedoch aus methodischen Überlegungen heraus ebenfalls unumstritten, dass die Interpretation einer Meta-Analyse mit festen Effekten bei hoher Heterogenität nicht adäquat ist. (47)

Mittels Forest-Plots werden die Ergebnisse der Meta-Analysen grafisch dargestellt. In diesen Darstellungen sind sowohl die Einzelstudienergebnisse als auch die gepoolten Schätzer (mit festen und zufälligen Effekten) abgebildet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

*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:

- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- $FEV_1$% bei Baseline (< 40% / ≥ 40%)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- 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)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja / nein)

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 (47).

Zur Darstellung von Subgruppenergebnissen indirekter Vergleiche siehe Abschnitt 4.2.5.6.

#### 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].

---

[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.*

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

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

Da keine Studien – insbesondere RCT – vorliegen, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, werden indirekte Vergleiche durchgeführt. Diese werden nach der sog. Bucher-Methode durchgeführt, die in Bucher et al. (50) beschrieben und von der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (51)* für unterschiedliche Arten von Effektschätzern erweitert wurde.

Da RCT sowohl für das zu bewertende Arzneimittel (TEZ/IVA) als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (LUM/IVA) mit jeweils Placebo als Vergleichsarm vorliegen (jeweils plus *Best Supportive Care*, BSC, was im Folgenden nicht jedes Mal erwähnt wird), kann die Bucher-Methodik über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt werden. Für den Vergleich TEZ/IVA vs. Placebo liegt eine RCT vor, deren Effektschätzer pro Endpunkt mit dem entsprechenden Schätzer der Meta-Analyse mit festen Effekten zweier RCT für LUM/IVA vs. Placebo zu einem indirekten Effektschätzer pro Endpunkt für den hier relevanten Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA führt.

Der indirekte Vergleich nach Bucher wird für alle Endpunkte berechnet, für die die Meta-Analyse der beiden RCT mit LUM/IVA keine hohe Heterogenität ($I^2 < 70$ %) aufweist und somit adäquat interpretierbar ist. Liegen statistisch signifikante Interaktionen bezüglich Subgruppenfaktoren vor (Interaktionstest: $p < 0,05$) - sei es für die RCT mit TEZ/IVA oder für die Meta-Analyse der beiden RCT mit LUM/IVA -, so werden indirekte Vergleiche lediglich auf der Ebene der jeweiligen Subgruppen (d.h. innerhalb eines entsprechenden Patienten-Stratums, das durch den Subgruppenfaktor definiert wird) berechnet und

interpretiert. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Ebene der Gesamtpopulation werden in diesen Fällen dennoch berichtet; die Interpretation hinsichtlich eines Zusatznutzens erfolgt jedoch aussschließlich anhand der Subgruppenergebnisse.

Alle drei RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Voraussetzungen zur Anwendung der Bucher-Methodik sind daher *per se* als sehr gut erfüllt anzusehen.

Die Effektschätzer des indirekten Vergleichs werden anhand der Formeln der Publikation der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (51), Tabelle 2, berechnet. Hierfür wird das statistische Programmpaket R (*https://www.R-project.org*), Version 3.4.1, verwendet; der Programmcode ist an der dafür vorgesehenen Stelle im Dossier abgelegt.

Die Homogenität der Schätzer wird untersucht, indem die Ergebnisse aller paarweisen direkten Effektschätzer hinsichtlich des Vorliegens von Heterogenität beurteilt werden. Die Konsistenz zwischen direkten Vergleichen und indirekten Vergleichen kann im speziellen Fall nicht eruiert werden, da keine direkten Vergleiche zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegen.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen bezüglich der indirekten Vergleiche durchgeführt.

## 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 4-7: 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** |
|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | ja | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends),<br><br>Placebo oral q12h |
| VX14-661-111 | nein | ja | abgeschlossen | 29 Tage | Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends),<br><br>Placebo oral q12h |
| VX15-661-112 | nein | ja | abgeschlossen, jedoch keine Resultate verfügbar | 72 Wochen | Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends),<br><br>Placebo oral q12h |
| VX15-661-114 | nein | ja | abgeschlossen, jedoch keine Resultate verfügbar | 8 Wochen | Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends),<br><br>Placebo oral q12h |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers bildet den Stand zum 17.09.2018 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| VX15-661-111 | Behandlungsdauer nur 29 Tage. |
| VX15-661-112 | Studie zum maßgeblichen Zeitpunkt der Informationsbeschaffung noch nicht abgeschlossen bzw. keine Ergebnisse verfügbar. |
| VX15-661-114 | Studie zum maßgeblichen Zeitpunkt der Informationsbeschaffung noch nicht abgeschlossen bzw. keine Ergebnisse verfügbar.<br>Behandlungsdauer nur 8 Wochen.<br>Patientenkollektiv musste eine vor der Studie bestehende Behandlung mit der zVT Lumacaftor/Ivacaftor wegen mindestens eines respiratorischen unerwünschten Ereignisses, welches in Beziehung zu Lumacaftor/Ivacaftor stand, abgebrochen haben. |

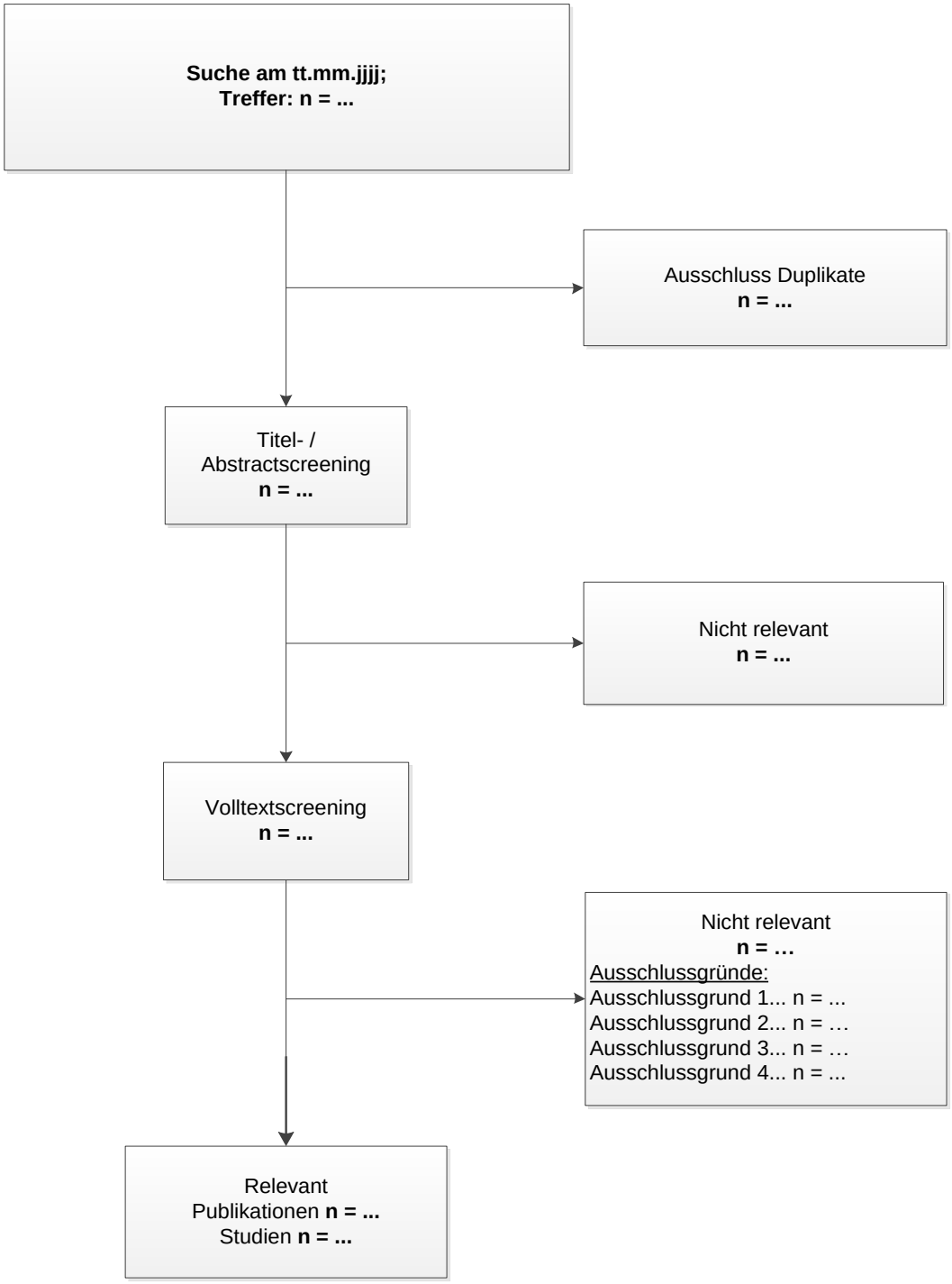
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*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 = ...

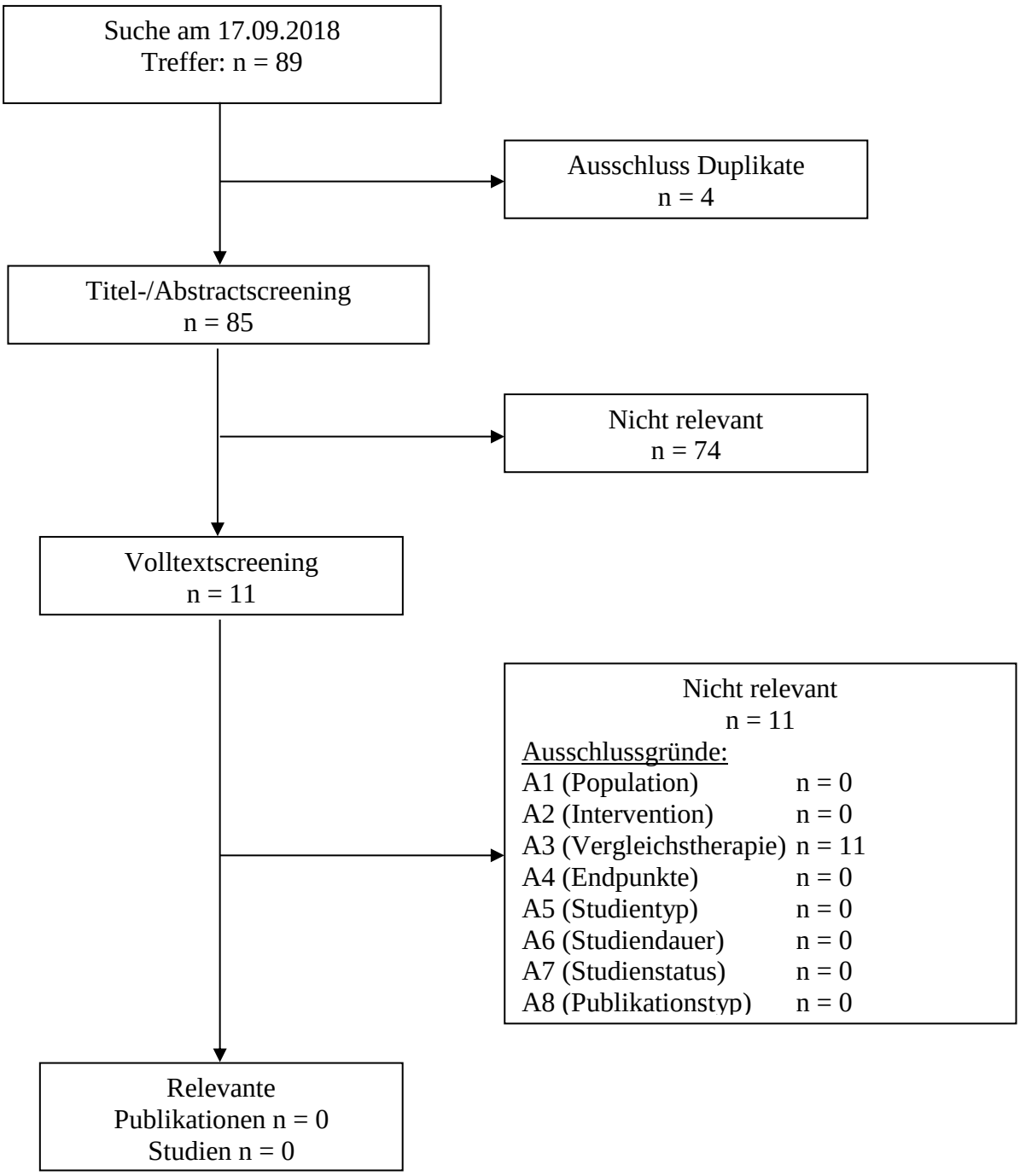



Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT

Da in dieser Recherche keine Studie mit der definierten zVT gefunden wurde, wird gemäß der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Strategie anschließend nach Studien gesucht, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können. Das Ergebnis dieser Recherche, die sich an den Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-5 orientiert, ist im nachfolgenden Flussdiagramm aufgezeigt.

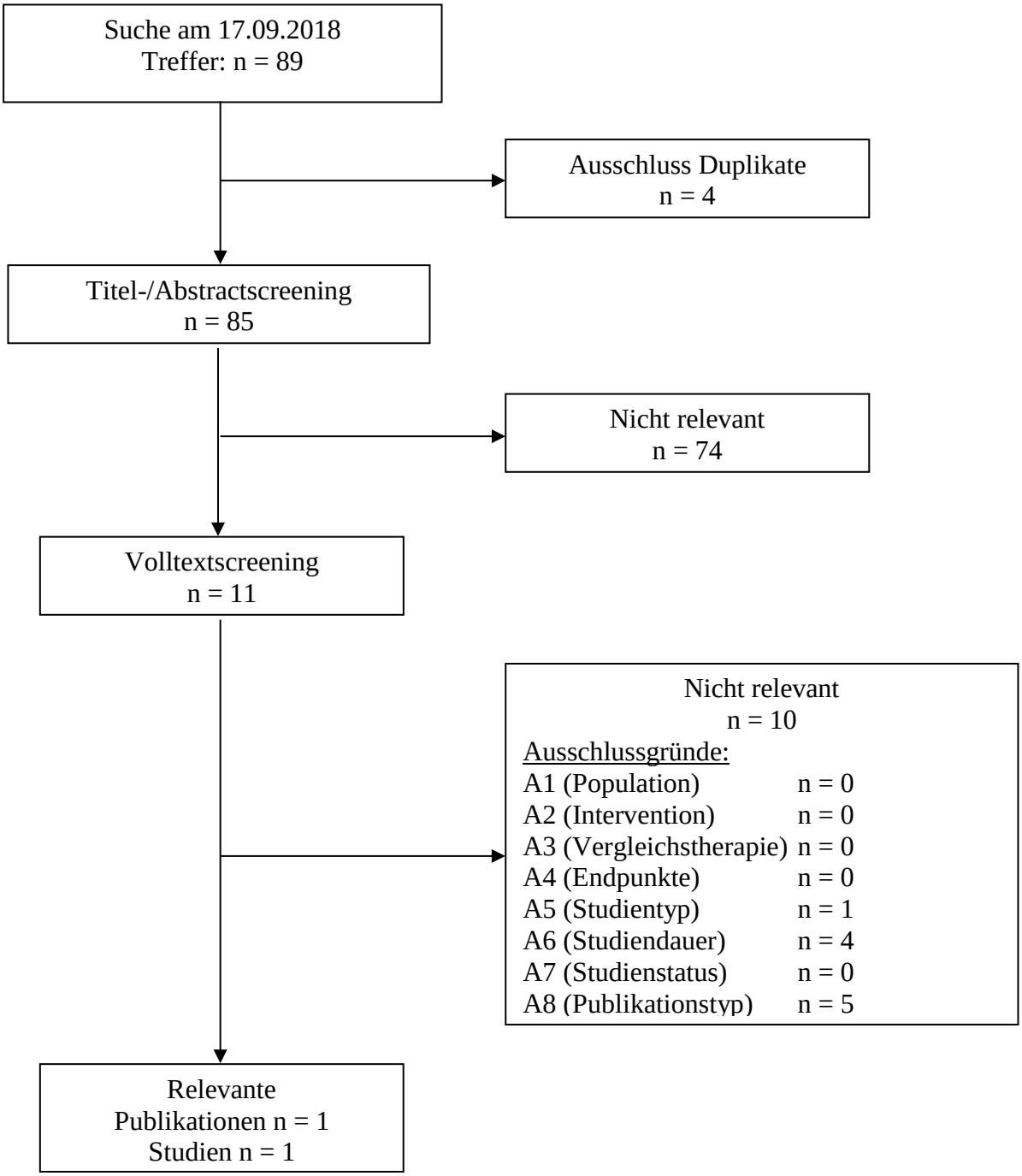



Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Tezacaftor/Ivacaftor für indirekte Vergleiche

#### 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 4-7) 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 4-9: 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)** |
|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | clinicaltrials.gov (52)<br>ICTRP (53)<br>Pharmnet.Bund (54) | ja | ja[b] | abgeschlossen |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>b: Die Studie wurde in der in der Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gefunden. In der anschließend durchgeführten Suche nach Studien für indirekte Vergleiche wird sie aber gefunden. | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Suche in Studienregistern wurde am 17.09.2018 durchgeführt.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-10: 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])** |
| VX14-661-106 | Ja | ja | nein | ja (55) | ja (52-54) | ja (13) |

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | RCT, Phase III, doppelblind, parallel | Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 12 Jahren mit einer F508del-Mutation auf beiden Allelen des CFTR-Gens | Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends) (n=251)<br>Placebo (n=259)<br>jeweils zusätzlich zu Best Supportive Care | Screening: 4 Wochen<br>Behandlung: 24 Wochen<br>Follow-Up: 4 Wochen | 91 Zentren in 12 Ländern in Europa und Nordamerika<br>01/2015 – 01/2017 | primärer Endpunkt:<br>absolute Veränderung des $FEV_1$%<br>sekundäre und weitere Endpunkte:<br>relative Veränderung des $FEV_1$%<br>Pulmonale Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten)<br>Veränderung des BMI, BMI z-Score, Gewicht, Körpergröße, Schweißchlorid<br>körperliche Aktivität<br>Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ sowie weiterer Domänen des CFQ-R<br>Veränderung des CFRSD<br>Veränderung des PSQI<br>Veränderung des SF-12<br>(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse<br>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<br>Mortalität |

Abkürzungen: CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden, qd = einmal täglich, BMI = Body Mass Index, $FEV_1$ = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised, CFRSD = Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, SF-12 = 12-Item Short Form Survey

Tabelle 4-12: 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.*** |
|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends)<br><br>(zusätzlich zu *Best Supportive Care*) | Placebo, oral q12h<br><br>(zusätzlich zu *Best Supportive Care*) | Behandlungsdauer: 24 Wochen<br><br>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 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS]

| | **Studie VX14-661-106** | |
|---|---|---|
| | **TEZ/IVA + BSC N=248** | **Placebo + BSC N=256** |
| Geschlecht, n (%) | | |
| männlich | 127 (51,2) | 131 (51,2) |
| weiblich | 121 (48,8) | 125 (48,8) |
| Alter, Mittelwert ± SD [Jahre] | 26,9 ± 11,2 | 25,7 ± 9,5 |
| BMI, Mittelwert ± SD [kg/m$^2$] | 21,0 ± 3,0 | 21,1 ± 2,9 |
| Abstammung, n (%) | | |
| kaukasisch | 254 (99,2) | 245 (98,8) |
| schwarz/afroamerikanisch | 0 (0,0) | 1 (0,4) |
| asiatisch | 2 (0,8) | 0 (0,0) |
| andere | 0 (0,0) | 2 (0,8) |
| Ethnie, n (%) | | |
| hispanisch/lateinamerikanisch | 9 (3,6) | 3 (1,2) |
| andere | 234 (94,4) | 250 (97,7) |
| nicht erfasst | 5 (2,0) | 3 (1,2) |
| Region, n (%) | | |
| Nordamerika | 59 (23,8) | 68 (26,6) |
| Europa | 189 (76,2) | 188 (73,4) |
| $FEV_1$ %, Mittelwert ± SD [%] | 59,6 ± 14,7 | 60,4 ± 15,7 |

| | | |
|---|---|---|
| $FEV_1$ % zu Baseline, n (%) | | |
| < 40% | 23 (9,3) | 24 (9,4) |
| ≥ 40% bis < 70% | 157 (63,3) | 152 (59,4) |
| ≥ 70% bis ≤ 90% | 65 (26,2) | 73 (28,5) |
| > 90% | 2 (0,8) | 7 (2,7) |
| fehlender Wert | 1 (0,4) | 0 (0,0) |
| Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%) | | |
| ja | 136 (54,8) | 160 (62,5) |
| nein | 112 (45,2) | 96 (37,5) |
| Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie, n (%) | | |
| ja | 221 (89,1) | 234 (91,4) |
| nein | 27 (10,9) | 22 (8,6) |
| Spezifikation von inhal. Bronchodilatatoren in Vortherapie, n (%) | | |
| nur kurzwirksame | 78 (31,5) | 68 (26,6) |
| kurz- und langwirksame | 106 (42,7) | 118 (46,1) |
| nur langwirksame | 37 (14,9) | 48 (18,8) |
| keine | 27 (10,9) | 22 (8,6) |
| Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie, n (%) | | |
| ja | 126 (50,8) | 133 (52,0) |
| nein | 122 (49,2) | 123 (48,0) |
| Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie, n (%) | | |
| ja | 139 (56,0) | 162 (63,3) |
| nein | 109 (44,0) | 94 (36,7) |
| *Pseudomonas aeruginosa* Besiedelung zu Baseline, n (%) | | |
| ja | 185 (74,6) | 182 (71,1) |
| nein | 63 (25,4) | 74 (28,9) |

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

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

Die Patienten in den beiden Studienarmen sind sehr gut vergleichbar bezüglich ihrer Patientencharakteristika sowie Baselinewerte. Nahezu alle Patienten waren kaukasischer Abstammung (99 %). Dies und der Umstand, dass die Studie ausschießlich in Europa und Nordamerika durchgeführt wurde, gewährleisten die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden sind in Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 die Anzahl der jeweiligen Patienten dargestellt, die bereits zu Studienbeginn (Baseline) sowie während des Studienverlaufs begleitend Antibiotika, Physiotherapie und inhalative Medikation erhalten haben.

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

| | **Studie VX14-661-106** | |
|---|---|---|
| | **TEZ/IVA + BSC N=251** | **Placebo + BSC N=258** |
| **Antibiotika insgesamt** | | |
| laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn | | |
| ja | 201 (80,1) | 210 (81,4) |
| nein | 50 (19,9) | 48 (18,6) |
| Antibiotikatherapie während der Studie | | |
| von allen Patienten: | | |
| ja | 239 (95,2) | 248 (96,1) |
| nein | 12 (4,8) | 10 (3,9) |
| von Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen: | | |
| ja | 38 (76,0) | 38 (79,2) |
| **i.v. Antibiotika** | | |
| laufende i.v. Antibiotikatherapie zu Studienbeginn | | |
| ja | 0 (0,0) | 1 (0,4) |
| nein | 251 (100,0) | 257 (99,6) |
| i.v. Antibiotikatherapie während der Studie | | |
| von allen Patienten: | | |
| ja | 60 (23,9) | 93 (36,0) |
| nein | 191 (76,1) | 165 (64,0) |
| von Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen: | | |
| ja | 12 (24,0) | 10 (20,9) |

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (56)

Tabelle 4-15: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]

| | **Studie VX14-661-106** | |
|---|---|---|
| | **TEZ/IVA + BSC N=251** | **Placebo + BSC N=258** |
| laufende Physiotherapie zu Studienbeginn | | |
| ja | 120 (47,8) | 124 (48,1) |
| nein | 131 (52,2) | 134 (51,9) |
| Patienten, die Physiotherapie während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen) | 2 (1,5) | 5 (3,7) |

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (56)

Tabelle 4-16: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]

| | **Studie VX14-661-106** | |
|---|---|---|
| | **TEZ/IVA + BSC N=251** | **Placebo + BSC N=258** |
| **inhalative Medikation insgesamt** | | |
| laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn | | |
| ja | 240 (95,6) | 257 (99,6) |
| nein | 11 (4,4) | 1 (0,4) |
| Patienten, die inhalative Medikation während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| **Mukolytika** | | |
| laufende Mukolytika zu Studienbeginn | | |
| ja | 205 (81,7) | 217 (84,1) |
| nein | 46 (18,3) | 41 (15,9) |
| Patienten, die Mukolytika während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen) | 3 (6,5) | 4 (9,7) |
| **Bronchodilatatoren** | | |
| laufende Bronchodilatation zu Studienbeginn | | |
| ja | 226 (90,0) | 239 (92,6) |
| nein | 25 (10,0) | 19 (7,4) |
| Patienten, die Bronchodilatation während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen) | 3 (12,0) | 2 (10,5) |

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (56)

Die vorstehenden Detaildarstellungen zur bestehenden Therapie zu Studienbeginn (Baseline) und als Begleittherapie im Studienverlauf belegen, dass in der Studie VX14-661-106 Patienten eingeschlossen wurden, die einen hohen 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 Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung in der Studie VX14-661-106 gut belegt (und damit die Voraussetzung für die Verwendung im indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator BSC gegeben).

#### 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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | | Verblindung | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Studie** | **Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz** | **Verdeckung der Gruppenzuteilung** | **Patient** | **Behandelnde Personen** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** |
| VX14-661-106 | 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 VX14-661-106 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Endpunkt** | **untersucht in Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 | ja |
| Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 | ja |
| Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 | ja |
| Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 | ja |
| Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | ja |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | ja |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | ja |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | ja |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen | ja |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen | ja |
| Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen | ja |
| Mortalität bis Woche 24 | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen | ja |

#### 4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – 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 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 4-19: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | 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.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). 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.<br>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des $FEV_1$% von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline $FEV_1$%, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt und Baseline $FEV_1$%×Studienzeitpunkt.<br>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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 ($FEV_1$%) zu Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **VX14-661-106** | | | | | | 4,793 |
| TEZ/IVA | 247 | 59,65±14,69 | 227 | 62,98±15,84 | 3,60±7,17 | [3,581;6,004] |
| PLA | 256 | 60,35±15,65 | 237 | 58,74±15,63 | -1,47±6,38 | p<0,001 |

Quellen: Tab. 003 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

MMRM: adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline $FEV_1$% , Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt und Baseline $FEV_1$%×Studienzeitpunkt

Die $FEV_1$%-Werte steigen bis Woche 24 im TEZ/IVA-Arm um durchschnittlich 3,6 Prozentpunkte, im Placebo-Arm hingegen verschlechtern sich die Werte um 1,5 Prozentpunkte – jeweils im Vergleich zu Baseline. Die adjustierte mittlere Differenz der absoluten Änderungen zu Woche 24 von 4,8 Prozentpunkten ist statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von TEZ/IVA.

Es muss bei der Interpretation beachtet werden, dass eine mittlere Zunahme im absoluten $FEV_1$% von knapp 5 Prozentpunkten (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) über die Behandlungsdauer ein positives Ergebnis für die Patienten darstellt. Die klinische Bedeutung dieser mittleren Verbesserung wird in den nachfolgenden Responder-Analysen der Änderungen des $FEV_1$% verdeutlicht. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (29) wurde $FEV_1$% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert, die hier präsentierten Ergebnisse sind daher in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen.

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.

*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: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | 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.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). 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.<br>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des $FEV_1$% von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline $FEV_1$%, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt und Baseline $FEV_1$%×Studienzeitpunkt.<br>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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 2“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **VX14-661-106** | | | | | | 7,978 |
| TEZ/IVA | 247 | 59,65±14,69 | 227 | 62,98±15,84 | 6,58±12,51 | [5,888;10,069] |
| PLA | 256 | 60,35±15,65 | 237 | 58,74±15,63 | -1,90±11,14 | p<0,001 |

Quellen: Tab. 004 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

MMRM: adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline $FEV_1$% , Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt und Baseline $FEV_1$%×Studienzeitpunkt

Die $FEV_1$%-Werte steigen bis Woche 24 im TEZ/IVA-Arm relativ zu Baseline um durchschnittlich 6,6 %, im Placebo-Arm hingegen verschlechtern sich die Werte um -1,9 %. Die adjustierte mittlere Differenz der relativen Änderungen zu Woche 24 von 8,0 % ist statistisch signifikant (p<0,001) zugunsten von TEZ/IVA.

Wie schon bei der mittleren absoluten Veränderung des $FEV_1$% ist auch bei der Interpretation der Ergebnisse der relativen Veränderung des $FEV_1$% 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.

Es muss bei der Interpretation beachtet werden, dass eine mittlere relative Zunahme im $FEV_1$% von ca. 8 Prozent (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) über die Behandlungsdauer ein positives Ergebnis für die Patienten darstellt. Die klinische Bedeutung dieser Verbesserung für CF-Patienten wird in nachfolgend dargestellten Responderanalysen weiter ausgeführt.

*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: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | 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.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). 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.<br>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 24 gegenüber Baseline verbessert hat. Folgende drei Schwellenwerte werden verwendet:<br>▪ < 3% vs. ≥ 3%<br>▪ < 5% vs. ≥ 5%<br>▪ < 10% vs. ≥ 10%<br>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.<br>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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Responder, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| **Absolute Veränderungen<br>Schwellenwert: < 3% vs. ≥ 3%** | | | | | |
| VX14-661-106 | 248 | 256 | 111<br>(44,8) | 46<br>(18,0) | 2,49 [1,85;3,35], p<0,001<br>3,70 [2,47;5,55], p<0,001<br>26,8% [19,0%;34,6%], p<0,001 |
| **Absolute Veränderungen<br>Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%** | | | | | |
| VX14-661-106 | 248 | 256 | 74<br>(29,8) | 29<br>(11,3) | 2,63 [1,78;3,90], p<0,001<br>3,33 [2,08;5,34], p<0,001<br>18,5% [11,6%;25,4%], p<0,001 |
| **Absolute Veränderungen<br>Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%** | | | | | |
| VX14-661-106 | 248 | 256 | 34<br>(13,7) | 6<br>(2,3) | 5,85 [2,50;13,69], p<0,001<br>6,62 [2,73;16,07], p<0,001<br>11,4% [6,7%;16,0%], p<0,001 |

Quelle: Tab. 006 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 je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt, jedoch für alle drei verwendeten Schwellenwerte statistisch signifikant. 45 % der Patienten unter TEZ/IVA aus beiden Studien überschreiten eine Verbesserung des $FEV_1$% um mindestens 3 %, 30 % einen Schwellenwert von 5 % und 14 % aller Patienten verbessern sich absolut um mehr als 10 Prozentpunkte im $FEV_1$% nach Behandlung mit TEZ/IVA.

*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 (absolut) zu Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | 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.<br>Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet:<br>$BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$<br>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline BMI, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt und Baseline BMI×Studienzeitpunkt.<br>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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD [kg/m²]** | **N** | **Mittelwert ± SD [kg/m²]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [kg/m²]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [kg/m²] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **VX14-661-106** | | | | | | 0,056 |
| TEZ/IVA | 248 | 20,96±2,95 | 237 | 21,11±3,01 | 0,19±0,82 | [-0,079;0,192] |
| PLA | 256 | 21,12±2,88 | 245 | 21,20±2,83 | 0,12±0,70 | p=0,413 |

Quellen: Tab. 005 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

MMRM: adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline BMI , Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt und Baseline BMI×Studienzeitpunkt

Im TEZ/IVA-Arm steigen die Werte des BMI im Durchschnitt bis Woche 24 um ca. 0,2 kg/m$^2$ an, im Placebo-Arm ist der Anstieg mit 0,1 kg/m$^2$ geringer ausgeprägt. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei 0,06 kg/m$^2$. Dieser Effekt 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.

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

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br>In diesem Abschnitt werden jeweils die Anteile der Patienten mit<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt<br>inklusive der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt.<br>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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| **jedwede pulmonale Exazerbation** | | | | | |
| VX14-661-106 | 248 | 256 | 62<br>(25,0) | 88<br>(34,4) | 0,73 [0,55;0,96], p=0,023<br>0,64 [0,43;0,94], p=0,022<br>-9,4% [-17,3%;-1,4%], p=0,021 |
| **pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe** | | | | | |
| VX14-661-106 | 248 | 256 | 32<br>(12,9) | 54<br>(21,1) | 0,61 [0,41;0,91], p=0,016<br>0,55 [0,34;0,89], p=0,015<br>-8,2% [-14,7%;-1,7%], p=0,014 |
| **pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung** | | | | | |
| VX14-661-106 | 248 | 256 | 22<br>(8,9) | 28<br>(10,9) | 0,81 [0,48;1,38], p=0,439<br>0,79 [0,44;1,43], p=0,439<br>-2,1% [-7,3%;3,1%], p=0,437 |

Quellen: Tab. 007, 008 und 009 in den Zusatzanalysen 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

Die Ereignisraten sind jeweils deutlich niedriger unter TEZ/IVA als unter Placebo. Für die beiden Operationalisierungen „jedwede pulmonale Exazerbation“ und „pulmonale Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe“ ist der Unterschied jeweils statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (p=0,023 bzw. p=0,016).

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

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>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 (adjustiert für Geschlecht, Alter (Screening) und Baseline-FEV1%).<br><br>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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Behandlung** | **Anzahl der Patienten in der Analyse**<br><br>**N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis**<br><br>**N (%)** | **mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage]**<br><br>**Median [95%-KI]** | **Hazard Ratio[a] TEZ/IVA vs. PLA**<br><br>**HR [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | TEZ/IVA<br>PLA | 248<br>256 | 62 (25,0%)<br>88 (34,4%) | NA [102 - NA]<br>NA [158 - NA] | 0,637 [0,459 - 0,884]<br>p=0,007 |

Quellen: Tabelle 010 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: adjustiert für Geschlecht, Alter (Screening) und Baseline-$FEV_1$%

Das Hazard Ratio liegt bei 0,637 zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,007).

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

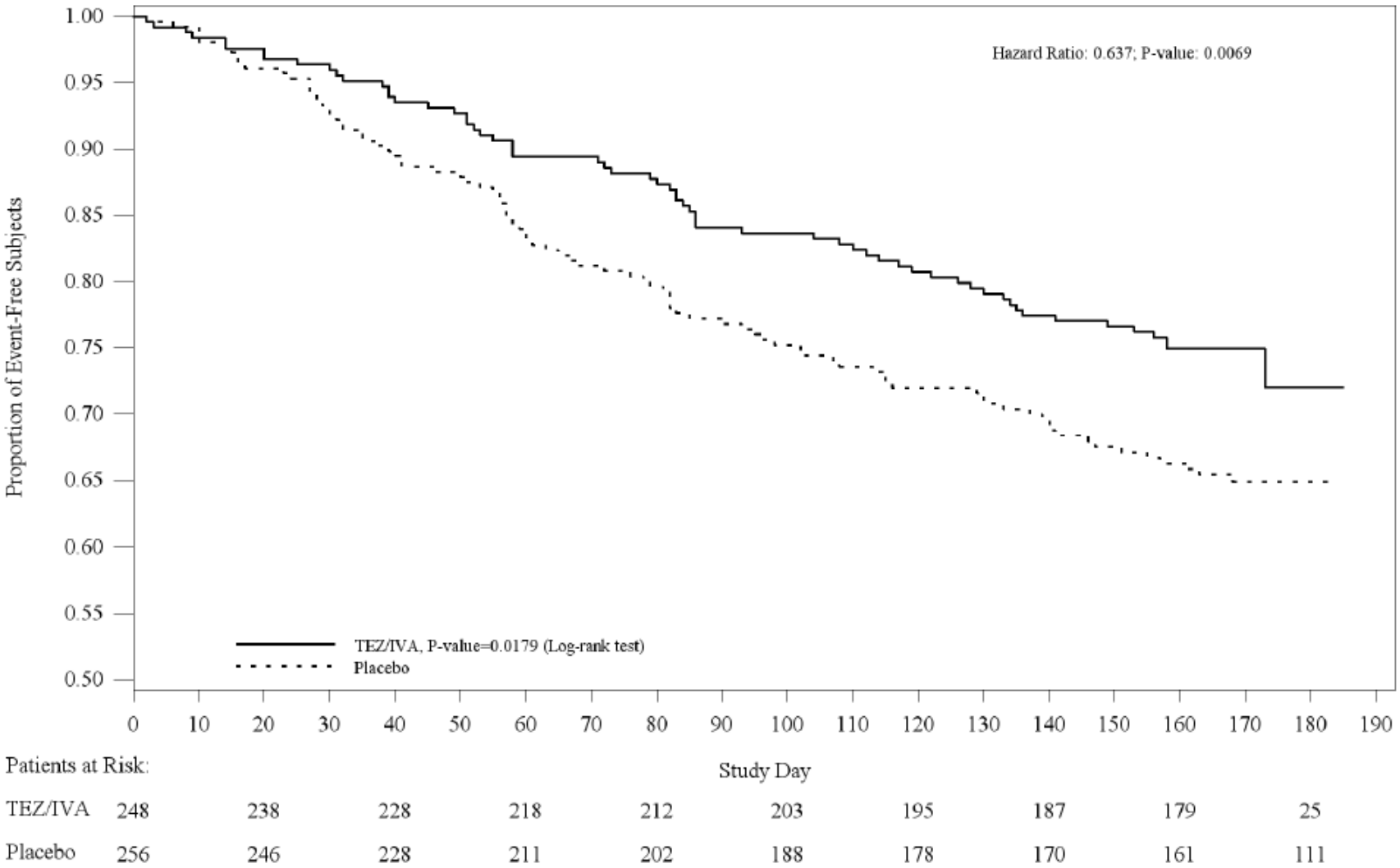



Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht, Alter (Screening) und Baseline-FEV1%).<br>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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Behandlung** | **Anzahl der Patienten in der Analyse**<br><br>**N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis**<br><br>**N (%)** | **mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage]**<br><br>**Median [95%-KI]** | **Hazard Ratio[a] TEZ/IVA vs. PLA**<br><br>**HR [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | TEZ/IVA<br>PLA | 248<br>256 | 32 (12,9%)<br>54 (21,1%) | NA [NA - NA]<br>NA [NA - NA] | 0,553 [0,357 - 0,857]<br>p=0,008 |

Quellen: Tabelle 012 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: adjustiert für Geschlecht, Alter (Screening) und Baseline-$FEV_1$%

Das Hazard Ratio liegt bei 0,553 zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,008).

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

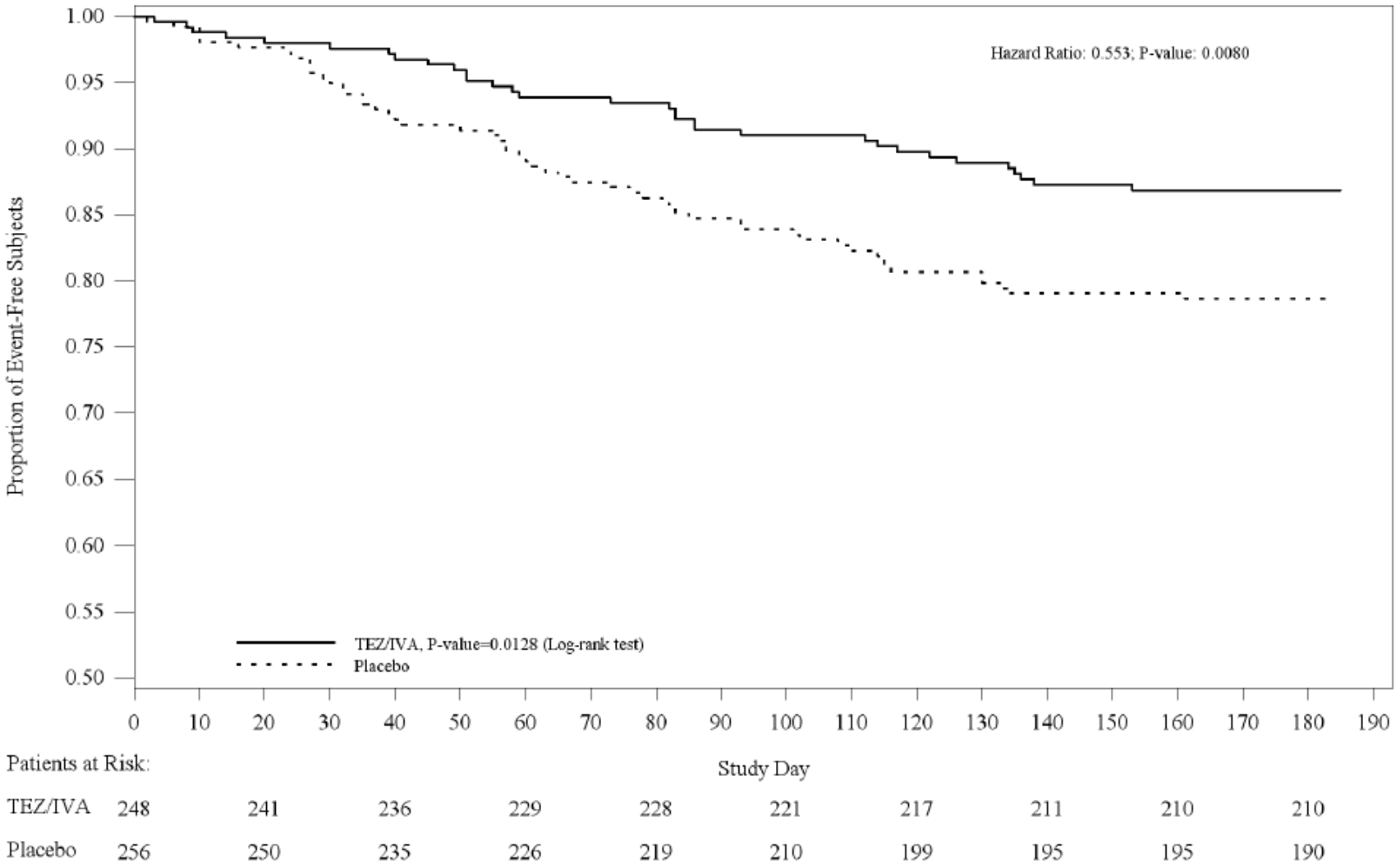



Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht, Alter (Screening) und Baseline-FEV1%).<br><br>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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Behandlung** | **Anzahl der Patienten in der Analyse**<br><br>**N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis**<br><br>**N (%)** | **mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage]**<br><br>**Median [95%-KI]** | **Hazard Ratio[a] TEZ/IVA vs. PLA**<br><br>**HR [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | TEZ/IVA<br>PLA | 248<br>256 | 22 (8,9%)<br>28 (10,9%) | NA [NA - NA]<br>NA [NA - NA] | 0,782 [0,447 - 1,367]<br>p=0,388 |

Quellen: Tabelle 011 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: adjustiert für Geschlecht, Alter (Screening) und Baseline-$FEV_1$%

Das Hazard Ratio liegt bei 0,782 zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo. Dieser numerische Trend ist statistisch nicht signifikant (p=0,338).

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

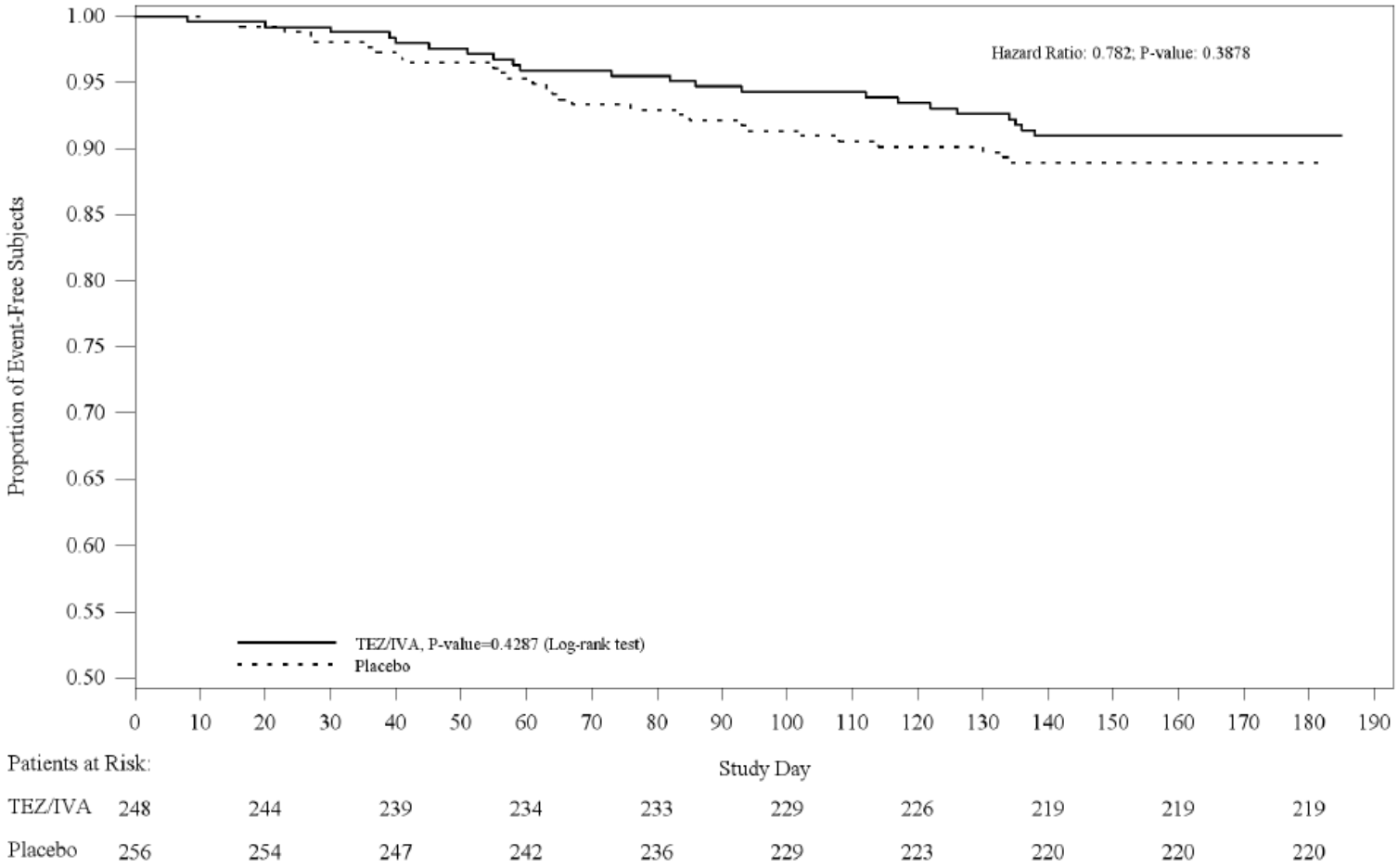



Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.9 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse zu Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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.<br><br>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:<br><br>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale Symptome).<br><br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br><br>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 bzw. der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer werden anschließend in den nächsten Abschnitten beschrieben.<br><br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte.<br><br><u>Responderanalyse:</u><br><br>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem" im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (44). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils 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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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 Patienten 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 „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **VX14-661-106** | | | | | | 5,111 |
| TEZ/IVA | 248 | 70,06±16,81 | 237 | 74,14±14,84 | 4,11±15,88 | [3,202;7,020] |
| PLA | 256 | 69,92±16,64 | 244 | 68,45±18,85 | -1,36±16,60 | p<0,001 |

Quelle: Tabelle 002 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

Die mittleren Werte verbessern sich unter TEZ/IVA um 4,1 Scorepunkte, während sie sich im Placebo-Arm um 1,4 Punkte verschlechtern. Der Placebo-adjustierte Behandlungseffekt geschätzt mittels MMRM beträgt 5,1 Punkte zugunsten von TEZ/IVA. Diese Verbesserung ist zudem statistisch signifikant (p<0,001).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Lebensqualität: Responderanalyse für die Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Responder, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 248 | 256 | 121<br>(48,8) | 87<br>(34,0) | 1,44 [1,16;1,78], p<0,001<br>1,85 [1,29;2,65], p<0,001<br>14,8% [6,3%;23,3%], p<0,001 |

Quellen: Tabelle 006a 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 Ergebnis der obigen Auswertung der mittleren Veränderung. Die Responseraten sind mit 49 % deutlich höher im TEZ/IVA-Arm als unter Placebo (34 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA.

*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 den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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 Eltern/Betreuer dieser Kinder füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus.<br><br>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, die der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer im nächsten Abschnitt.<br><br>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:<br><br>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale Symptome).<br><br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br><br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils 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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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 Patienten 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 „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br><br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br><br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br><br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **Domäne: körperliches Wohlbefinden** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>248<br>256 | <br>77,6±20,94<br>78,2±21,71 | <br>237<br>244 | <br>79,4±21,39<br>77,1±23,29 | <br>2,0±16,50<br>-1,1±14,78 | 3,85<br>[1,88;5,82]<br>p<0,001 | 0,311<br>[0,134;0,487]<br>p<0,001 |
| **Domäne: Rollenfunktion** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>225<br>231 | <br>83,9±17,02<br>84,0±16,79 | <br>215<br>219 | <br>85,6±16,74<br>84,4±17,22 | <br>1,7±14,04<br>0,3±14,15 | 1,53<br>[-0,31;3,37]<br>p=0,103 | 0,127<br>[-0,058;0,312]<br>p=0,177 |
| **Domäne: Vitalität** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>225<br>232 | <br>64,6±18,59<br>62,2±17,92 | <br>215<br>220 | <br>64,6±21,30<br>61,4±18,76 | <br>-0,6±18,38<br>-1,2±15,85 | 2,30<br>[0,10;4,49]<br>p=0,040 | 0,159<br>[-0,026;0,343]<br>p=0,092 |
| **Domäne: Gefühlslage** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>248<br>256 | <br>82,6±15,73<br>81,9±16,18 | <br>237<br>244 | <br>82,7±17,33<br>81,6±15,68 | <br>-0,02±12,01<br>-0,4±13,61 | 0,59<br>[-1,02;2,21]<br>p=0,471 | 0,059<br>[-0,116;0,234]<br>p=0,510 |
| **Domäne: soziale Einschränkungen** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>248<br>256 | <br>72,1±16,85<br>73,9±16,32 | <br>237<br>244 | <br>72,6±16,89<br>73,2±16,89 | <br>0,8±12,24<br>-1,1±12,21 | 1,52<br>[0,03;3,01]<br>p=0,045 | 0,163<br>[-0,012;0,339]<br>p=0,068 |
| **Domäne: Körperbild** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>248<br>256 | <br>73,3±22,09<br>77,5±23,15 | <br>237<br>244 | <br>76,7±23,27<br>79,2±22,78 | <br>0,05±14,80<br>1,7±14,70 | -0,51<br>[-2,31;1,29]<br>p=0,577 | -0,046<br>[-0,221;0,130]<br>p=0,610 |
| **Domäne: Essstörungen** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>248<br>256 | <br>89,7±17,34<br>91,1±17,06 | <br>237<br>244 | <br>89,3±18,76<br>90,4±17,85 | <br>-0,6±13,64<br>-0,8±12,73 | 1,05<br>[-0,59;2,70]<br>p=0,209 | 0,103<br>[-0,072;0,278]<br>p=0,249 |
| **Domäne: Therapiebelastung** | | | | | | | |
| **VX14-661-106** | | | | | | 3,37 | 0,311 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TEZ/IVA<br>PLA | 248<br>256 | 60,5±19,69<br>62,1±20,02 | 237<br>244 | 63,2±19,54<br>61,5±20,24 | 2,9±13,77<br>-0,7±13,03 | [1,65;5,10]<br>p<0,001 | [0,135;0,487]<br>p<0,001 |
| **Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>225<br>232 | <br>64,3±21,36<br>64,9±20,33 | <br>215<br>220 | <br>66,4±20,92<br>63,0±22,08 | <br>1,8±15,66<br>-2,6±17,35 | 3,20<br>[1,15;5,24]<br>p=0,002 | 0,237<br>[0,052;0,422]<br>p=0,012 |
| **Domäne: Gewichtsprobleme** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>225<br>232 | <br>74,5±32,47<br>76,0±30,77 | <br>215<br>220 | <br>77,2±32,26<br>74,2±31,10 | <br>2,3±27,59<br>-1,2±24,34 | 0,51<br>[-2,89;3,90]<br>p=0,770 | 0,023<br>[-0,162;0,207]<br>p=0,810 |
| **Domäne: gastrointestinale Symptome** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>248<br>256 | <br>82,0±16,22<br>80,5±19,07 | <br>237<br>244 | <br>81,5±17,06<br>81,2±18,34 | <br>-0,5±18,30<br>0,8±16,48 | -0,10<br>[-1,93;1,72]<br>p=0,911 | -0,009<br>[-0,184;0,166]<br>p=0,919 |

Quellen: Tab. 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

Für sechs der elf Domänen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „soziale Einschränkungen“, „Therapiebelastung“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“) ist die Zunahme des mittleren Scores jeweils höher im TEZ/IVA-Arm als im Placebo-Arm. Für „körperliches Wohlbefinden“, „Therapiebelastung“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ ist der Unterschied zudem statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA (p<0,001 bzw. p=0,012). Für die übrigen fünf Domänen sind die Behandlungsunterschiede zwischen TEZ/IVA und Placebo jeweils gering, es liegen keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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.<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer dargestellt.<br><br>Anhand des Fragebogens für die Eltern/Betreuer für die Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren wurden 11 Domänen abgefragt:<br><br>8 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).<br><br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br><br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Geschlecht, Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte.<br><br>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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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 Patienten 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 „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br><br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br><br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br><br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **Domäne: körperliches Wohlbefinden** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>75,7±19,85<br>84,2±17,07 | <br>22<br>24 | <br>77,3±25,64<br>81,3±21,25 | <br>2,5±21,03<br>-2,3±21,06 | 1,96<br>[-7,27;11,18]<br>p=0,671 | 0,123<br>[-0,449;0,696]<br>p=0,667 |
| **Domäne: Vitalität** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>69,3±18,72<br>69,5±17,30 | <br>22<br>24 | <br>70,6±16,67<br>64,4±19,72 | <br>1,8±18,88<br>-4,2±19,93 | 2,21<br>[-5,42;9,84<br>p=0,561 | 0,166<br>[-0,407;0,739]<br>p=0,562 |
| **Domäne: Gefühlslage** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>79,4±18,63<br>79,0±12,46 | <br>22<br>24 | <br>79,4±16,06<br>78,6±19,16 | <br>0,3±11,90<br>0,3±20,00 | -1,39<br>[-8,22;5,43]<br>p=0,683 | -0,117<br>[-0,690;0,456]<br>p=0,683 |
| **Domäne: Schulaktivitäten** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>70,0±23,79<br>76,5±22,07 | <br>22<br>24 | <br>73,2±22,66<br>66,7±28,19 | <br>4,5±18,67<br>-9,7±26,68 | 0,41<br>[-8,39;9,21]<br>p=0,925 | 0,027<br>[-0,545;0,599]<br>p=0,925 |
| **Domäne: Körperbild** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>70,0±23,32<br>71,8±27,97 | <br>22<br>24 | <br>73,7±22,10<br>72,2±29,67 | <br>5,05±15,98<br>-0,93±22,68 | 0,07<br>[-1,99;16,13]<br>p=0,123 | 0,449<br>[-0,131;1,028]<br>p=0,126 |
| **Domäne: Essstörungen** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>80,4±25,45<br>76,9±24,53 | <br>22<br>24 | <br>81,8±24,62<br>77,1±26,83 | <br>1,5±26,18<br>2,1±15,78 | 0,78<br>[-7,53;9,09]<br>p=0,851 | 0,054<br>[-0,518;0,626]<br>p=0,850 |
| **Domäne: Therapiebelastung** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>48,6±26,50<br>55,6±19,63 | <br>22<br>24 | <br>50,0±23,45<br>53,2±21,73 | <br>2,3±16,32<br>-0,9±19,64 | -3,51<br>[-11,35;4,33]<br>p=0,372 | -0,257<br>[-0,832;0,317]<br>p=0,372 |
| **Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung** | | | | | | | |
| **VX14-661-106** | | | | | | -3,02 | -0,245 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TEZ/IVA<br>PLA | 23<br>26 | 64,3±20,64<br>68,8±20,37 | 22<br>24 | 69,7±21,19<br>71,3±20,44 | 6,6±14,82<br>2,3±16,70 | [-10,11;4,07]<br>p=0,395 | [-0,819;0,329]<br>p=0,395 |
| **Domäne: respiratorische Symptome** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>75,8±15,59<br>78,8±15,72 | <br>22<br>24 | <br>73,5±20,28<br>71,8±24,51 | <br>-1,3±20,28<br>-6,3±20,87 | 1,72<br>[-6,72;10,16]<br>p=0,683 | 0,117<br>[-0,456;0,690]<br>p=0,683 |
| **Domäne: Gewichtsprobleme** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>66,7±42,64<br>65,4±35,88 | <br>22<br>24 | <br>75,8±31,17<br>61,1±41,31 | <br>10,6±37,19<br>-4,2±37,19 | 0,86<br>[-11,63;13,35]<br>p=0,891 | 0,039<br>[-0,533;0,611]<br>p=0,891 |
| **Domäne: gastrointestinale Symptome** | | | | | | | |
| **VX14-661-106**<br>TEZ/IVA<br>PLA | <br>23<br>26 | <br>73,9±18,53<br>71,4±19,16 | <br>22<br>24 | <br>76,3±13,41<br>71,3±20,96 | <br>3,5±15,48<br>2,3±17,33 | -1,24<br>[-7,55;5,08]<br>p=0,695 | -0,112<br>[-0,685;0,460]<br>p=0,695 |

Quellen: Tab. 001 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

MMRM: Geschlecht, Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

Für drei der elf Domänen („körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „respiratorische Symptome“) ist die Zunahme des mittleren Scores jeweils höher im TEZ/IVA-Arm als im Placebo-Arm, für „Therapiebelastung“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ jeweils höher unter Placebo. Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für die übrigen sechs Domänen sind die Behandlungseffekte jeweils gering. Es ist zu beachten, dass nur sehr wenige Kinder zwischen 12 und 13 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden, so dass entsprechend die Fallzahl für diese Auswertung eher gering ist (nur reichlich 20 Patienten pro Behandlungsgruppe).

*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 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 als Todesfälle gemeldet wurden.<br>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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) | -<br>-<br>- |

Quelle: Tab. 12-2 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

In beiden Studienarmen traten keine Todesfälle bis Woche 24 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.

#### 4.3.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde.<br>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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 227<br>(90,4) | 245<br>(95,0) | 0,95 [0,91;1,0003], p=0,051<br>0,50 [0,25;1,009], p=0,053<br>-4,5% [-9,0%;-0,01%], p=0,049 |

Quelle: Tab. 013 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 Ereignisraten sind unter Placebo deutlich höher als im TEZ/IVA-Arm (95 % vs. 90 %). Dieser Unterschied ist hinsichtlich des RR 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.

#### 4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde.<br>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:<br>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation<br>• stationäre Krankenhausaufnahme<br>• Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts<br>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität<br>• kongenitale Anomalie / Geburtsfehler<br>• klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)<br>• Tod<br>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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 31<br>(12,4) | 47<br>(18,2) | 0,68 [0,45;1,03], p=0,069<br>0,63 [0,39;1,03], p=0,066<br>-5,9% [-12,1%;0,4%], p=0,065 |

Quelle: Tab. 014 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 Ereignisraten sind unter Placebo deutlich höher als im TEZ/IVA-Arm (18 % vs. 12 %). D.h. wie schon bei allen unerwünschten Ereignissen gibt es auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen deutlichen Trend zu einem Vorteil (weniger unerwünschte Ereignisse) unter TEZ/IVA als unter Placebo. Dieser Unterschied 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.

#### 4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, 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 4-62: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das zum Therapieabbruch geführt hatte.<br>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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, 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 4-64: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 7<br>(2,8) | 8<br>(3,1) | 0,90 [0,33;2,44], p=0,835<br>0,90 [0,32;2,51], p=0,835<br>-0,3% [-3,3%;2,6%], p=0,835 |

Quelle: Tab. 015 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 Ereignisraten sind mit jeweils ca. 3 % sehr gering und vergleichbar in beiden Studienarmen; es ist kein Trend zu häufigeren Therapieabbrüchen unter TEZ/IVA zu beobachten. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 19.1) kodiert wurde:<br>***infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis***.<br>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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 75<br>(29,9) | 96<br>(37,2) | 0,80 [0,63;1,03], p=0,082<br>0,72 [0,50;1,04], p=0,080<br>-7,3% [-15,5%;0,9%], p=0,079 |

Quelle: Tab. 016 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 Ereignisraten sind unter Placebo deutlich höher als im TEZ/IVA-Arm (37 % vs. 30 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für diesen Endpunkt wurden – wie beschrieben – ausschließlich unerwünschte Ereignisse dieser Kategorie gezählt. Damit sind die Häufigkeiten nicht direkt mit der Zählung bezüglich der exakt definierten pulmonalen Exazerbationen vergleichbar. Der beobachtete Trend spiegelt jedoch die analogen Verhältnisse zu den Auswertungen der pulmonalen Exazerbationen wider.

*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 von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten CF – RCT

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 19.1) kodiert wurde:<br>***cough***.<br>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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 66<br>(26,3) | 84<br>(32,6) | 0,81 [0,62;1,06], p=0,123<br>0,74 [0,50;1,08], p=0,121<br>-6,3% [-14,2%;1,6%], p=0,120 |

Quelle: Tab. 016 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 Ereignisraten sind unter Placebo deutlich höher als im TEZ/IVA-Arm (33 % vs. 26 %). Dieser Unterschied 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.

### 4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 19.1) kodiert wurde:<br>***haemoptysis***.<br>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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 26<br>(10,4) | 35<br>(13,6) | 0,76 [0,47;1,23], p=0,268<br>0,74 [0,43;1,26], p=0,265<br>-3,2% [-8,8%;2,4%], p=0,264 |

Quelle: Tab. 016 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 Ereignisraten sind unter Placebo etwas höher als im TEZ/IVA-Arm (14 % vs. 10 %). Dieser Unterschied 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.

#### 4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 19.1) kodiert wurde:<br>***sputum increased***.<br>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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 36<br>(14,3) | 42<br>(16,3) | 0,88 [0,58;1,33], p=0,545<br>0,86 [0,53;1,40], p=0,544<br>-1,9% [-8,2%;4,3%], p=0,544 |

Quelle: Tab. 016 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 Ereignisraten sind unter Placebo etwas höher als im TEZ/IVA-Arm (16 % vs. 14 %). Dieser Unterschied 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 24: Atemnot – RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 19.1) kodiert wurde:<br>***dyspnoea***.<br>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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 16<br>(6,4) | 18<br>(7,0) | 0,91 [0,48;1,75], p=0,786<br>0,91 [0,45;1,82], p=0,786<br>-0,6% [-4,9%;3,7%], p=0,785 |

Quelle: Tab. 016 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 Ereignisraten sind mit jeweils 6-7 % vergleichbar in beiden Studienarmen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### 4.3.1.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit – RCT

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 19.1) kodiert wurde:<br>***nausea***.<br>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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 23<br>(9,2) | 18<br>(7,0) | 1,31 [0,73;2,37], p=0,367<br>1,35 [0,70;2,56], p=0,365<br>2,2% [-2,6%;6,9%], p=0,365 |

Quelle: Tab. 016 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 Ereignisraten sind unter TEZ/IVA etwas höher als im Placebo-Arm (9 % vs. 7 %). Dieser Unterschied 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.

### 4.3.1.3.22 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen – RCT

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX14-661-106 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 19.1) kodiert wurde:<br>***headache***.<br>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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX14-661-106 | 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. Der Arzt 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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA | PLA | TEZ/IVA vs. PLA |
| VX14-661-106 | 251 | 258 | 44<br>(17,5) | 37<br>(14,3) | 1,22 [0,82;1,83], p=0,327<br>1,27 [0,79;2,05], p=0,326<br>3,2% [-3,2%;9,6%], p=0,326 |

Quelle: Tab. 016 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 Ereignisraten sind unter Placebo etwas niedriger als im TEZ/IVA-Arm (14,3 % vs. 17,5 %). Dieser Unterschied 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.

#### 4.3.1.3.23 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 VX14-661-106 analysiert:

- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- $FEV_1$% bei Baseline (< 40% / ≥ 40%)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- 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)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja / nein)

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 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 VX14-661-106 enthalten (57).

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 (47).

#### 4.3.1.3.23.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,886 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,722 |
| Geschlecht | p=0,274 |
| Region | p=0,746 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,356 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,220 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,533 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,250 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,072 |

Quelle: Tabelle 003 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – 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 ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,516 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,302 |
| Geschlecht | p=0,717 |
| Region | p=0,646 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,477 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,576 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,958 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,699 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,103 |

Quelle: Tabelle 004 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| **Schwellenwert: 3%** | |
| Alter | p=0,374 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,371 |
| Geschlecht | p=0,595 |
| Region | p=0,894 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,258 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,894 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,629 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,896 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,893 |
| **Schwellenwert: 5%** | |
| Alter | p=0,663 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,339 |
| Geschlecht | p=0,360 |
| Region | p=0,809 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,684 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,679 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,643 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,317 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,922 |

| **Schwellenwert: 10%** | |
|---|---|
| Alter | p=0,850 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,554 |
| Geschlecht | p=0,159 |
| Region | NA |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,715 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=1,000 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,403 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,865 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,773 |

Quelle: Tabelle 006 in den Zusatzanalysen
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

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

#### 4.3.1.3.23.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des Body Mass Index zu Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,792 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,509 |
| Geschlecht | p=0,626 |
| Region | p=0,482 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,341 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,407 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,651 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,837 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,354 |

Quelle: Tabelle 005 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| **jedwede pulmonale Exazerbation** | |
| Alter | p=0,392 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,987 |
| Geschlecht | p=0,471 |
| Region | p=0,450 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,044 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,320 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,713 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,962 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,832 |
| **pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe** | |
| Alter | p=0,168 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,432 |
| Geschlecht | p=0,038 |
| Region | p=0,360 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,309 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,408 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,305 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,898 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,945 |

| **pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung** | |
|---|---|
| Alter | p=0,964 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,989 |
| Geschlecht | p=0,075 |
| Region | p=0,380 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,945 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,275 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,568 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,705 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,436 |

Quelle: eigene Berechnungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für die Operationalisierung jedweder pulmonaler Exazerbation vor; bezüglich des Subgruppenfaktors „Geschlecht“ für die Operationalisierung pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

**Jedwede pulmonale Exazerbation – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“:**

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie**<br><br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions-test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| Antibiotika = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 136<br>160 | 32 (23,5)<br>64 (40,0) | 0,59 [0,41;0,84]<br>p=0,004 | 0,044 |
| Antibiotika = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 112<br>96 | 30 (26,8)<br>24 (25,0) | 1,07 [0,67;1,70]<br>p=0,770 | |

Quelle: Tabelle 007 in den Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen

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

Bei den Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika ist die Ereignisrate im Placebo-Arm deutlich höher als im TEZ/IVA-Arm (40 % vs. 24 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,004). In der Gruppe ohne Antibiotika liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor; die Ereignisraten sind vergleichbar in beiden Studienarmen.

**Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe – Subgruppenfaktor „Geschlecht“:**

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie**<br><br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions-test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| männlich | TEZ/IVA<br>PLA | 127<br>131 | 8 (6,3)<br>25 (19,1) | 0,33 [0,15;0,70]<br>p=0,004 | 0,038 |
| weiblich | TEZ/IVA<br>PLA | 121<br>125 | 24 (19,8)<br>29 (23,2) | 0,85 [0,53;1,38]<br>p=0,522 | |

Quelle: Tabelle 009 in den Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen

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

Bei Männern ist die Ereignisrate im Placebo-Arm deutlich höher als im TEZ/IVA-Arm (19 % vs. 6 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,004). In der Gruppe der Frauen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor, die Ereignisrate ist unter Placebo etwas höher als unter TEZ/IVA.

#### 4.3.1.3.23.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,329 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,574 |
| Geschlecht | p=0,794 |
| Region | p=0,545 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,029 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,275 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,666 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,883 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,695 |

Quelle: Tabelle 005 in den Zusatzanalysen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

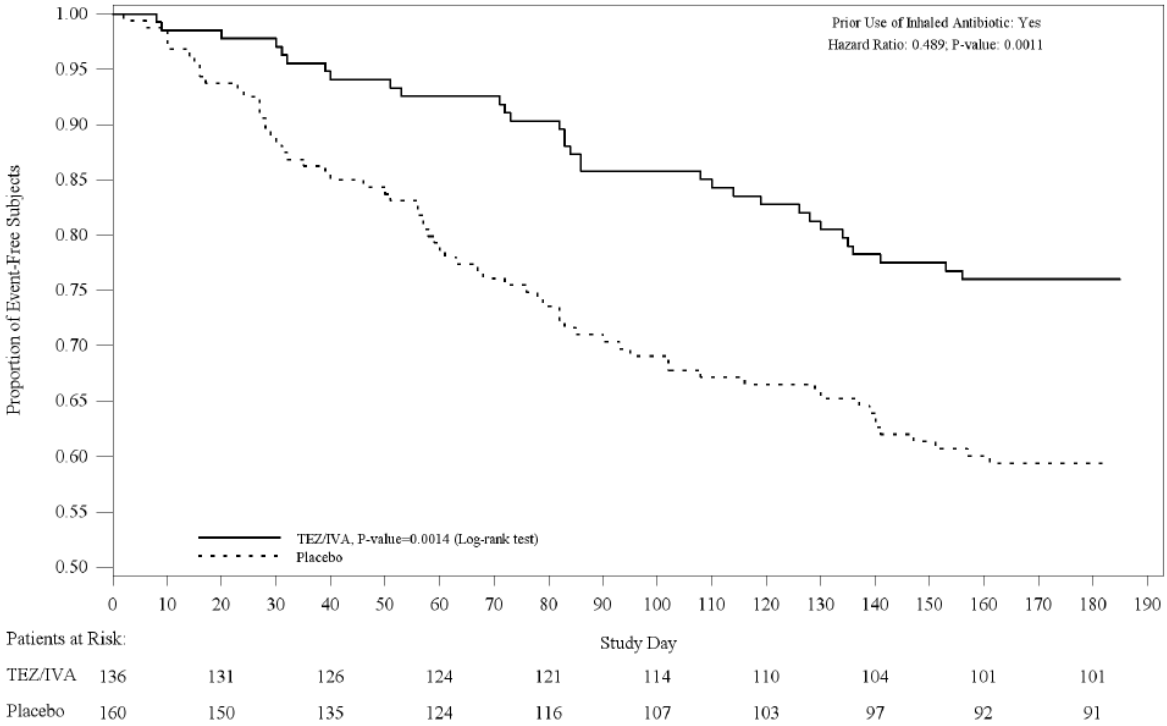
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie**<br><br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)** | **HR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions -test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| Antibiotika = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 136<br>160 | 32 (23,5)<br>64 (40,0) | 0,489 [0,319;0,750]<br>p=0,001 | 0,029 |
| Antibiotika = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 112<br>96 | 30 (26,8)<br>24 (25,0) | 0,991 [0,567;1,732]<br>p=0,973 | |

Quelle: Tabelle 010 in den Zusatzanalysen

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

Bei den Patienten mit vorangegangener Antibiotika-Inhalation ist das Hazard Ratio mit 0,489 statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo (p=0,001). Für Patienten ohne Antibiotika liegt keine statistisch signifikanter Unterschied vor. Dieses Ergebnis korrespondiert mit dem analogen Subgruppenresultat bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation.



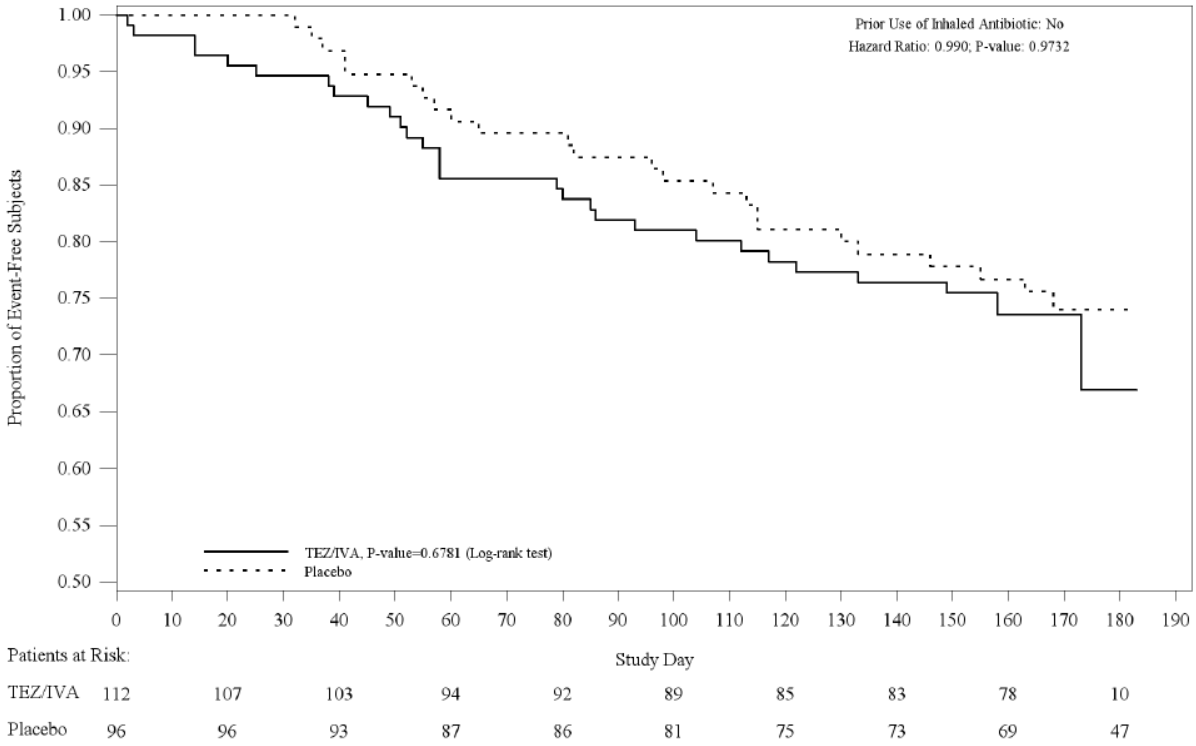



Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oben: Antibiotika = ja, unten: Antibiotika = nein)

#### 4.3.1.3.23.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,116 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,842 |
| Geschlecht | p=0,072 |
| Region | p=0,549 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,340 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,340 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,357 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,773 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,817 |

Quelle: Tabelle 012 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,481 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,839 |
| Geschlecht | p=0,091 |
| Region | p=0,453 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,981 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,958 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,650 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,445 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,322 |

Quelle: Tabelle 011 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen – RCT

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

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| **mittlere Veränderung** | |
| Alter | p=0,004 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,392 |
| Geschlecht | p=0,668 |
| Region | p=0,125 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,039 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,669 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,312 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,104 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,040 |
| **Responderanalysen** | |
| Alter | p=0,778 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,302 |
| Geschlecht | p=0,650 |
| Region | p=0,553 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,479 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,358 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,229 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,086 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,491 |

Quelle: Tabelle 002 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Alter", „vorangegangene Inhalation von Antibiotika" und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*" liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für die mittlere Veränderung vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Für die Responderanalysen liegen keinerlei Belege für Effektmodifikation vor.

**Subgruppenfaktor „Alter“:**

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Alter < 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 58<br>58 | 77,74±14,92<br>78,74±16,03 | 55<br>56 | 78,79±14,37<br>78,77±15,65 | 1,26±16,48<br>-0,40±15,02 | -0,153<br>[-3,990;3,685]<br>p=0,937 |
| Alter ≥ 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 190<br>198 | 67,81±16,74<br>67,33±15,96 | 182<br>188 | 72,74±14,73<br>65,37±18,66 | 4,97±15,63<br>-1,64±17,07 | 6,628<br>[4,439;8,817]<br>p<0,001 |

Quelle: Tabelle 002 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

MMRM: Geschlecht, Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

Während bei den unter 18-Jährigen kaum ein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen vorliegt, ist der Unterschied bei den Patienten ab 18 Jahren statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA ($p<0,001$) und liegt im Mittel für diese Subgruppe mit 6,63 Punkten deutlich über der (individuellen) MCID von 4 Punkten.

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“:**

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Antibiotika = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 136<br>160 | 69,02±16,63<br>67,60±17,10 | 130<br>152 | 72,99±15,32<br>65,60±19,55 | 4,03±16,62<br>-1,62±18,27 | 6,409<br>[3,755;9,062]<br>p<0,001 |
| Antibiotika = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 112<br>96 | 71,32±17,02<br>73,77±15,16 | 107<br>92 | 75,53±14,18<br>73,16±16,70 | 4,21±15,00<br>-0,92±13,49 | 2,420<br>[-0,318;5,157]<br>p=0,083 |

Quelle: Tabelle 002 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

In beiden Subgruppen steigen die mittleren Werte im TEZ/IVA-Arm um etwa 4 Punkte an, während sie im Placebo-Arm leicht sinken. Für die Patienten mit vorangegangener Antibiotika-Inhalation ist der stärker ausgeprägte Unterschied zudem statistisch sigifikant ($p<0,001$).

**Subgruppenfaktor „Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“:**

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| P. aeruginosa = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 185<br>182 | 69,05±16,35<br>69,35±16,63 | 177<br>172 | 74,02±15,46<br>67,21±18,47 | 4,98±15,65<br>-1,85±15,97 | 6,531<br>[4,293;8,770]<br>p<0,001 |
| P. aeruginosa = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 63<br>74 | 73,02±17,90<br>71,31±16,70 | 60<br>72 | 74,49±12,94<br>71,41±19,55 | 1,53±16,41<br>-0,18±18,08 | 1,998<br>[-1,637;5,632]<br>p=0,279 |

Quelle: Tabelle 002 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

In beiden Subgruppen steigen die mittleren Werte im TEZ/IVA-Arm an, während sie im Placebo-Arm leicht sinken. Für die Patienten mit vorangegangener Pseudomonas aeruginosa Besiedelung ist der Unterschied stärker ausgeprägt und zudem statistisch sigifikant ($p<0,001$).

#### 4.3.1.3.23.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Domäne | körperliches Wohlbefinden | Rollenfunktion | Vitalität | Gefühlslage |
|---|---|---|---|---|
| Alter | p<0,001 | p=0,006 | p=0,039 | p=0,898 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,553 | p=0,538 | p=0,511 | p=0,697 |
| Geschlecht | p=0,249 | p=0,498 | p=0,438 | p=0,265 |
| Region | p=0,913 | p=0,872 | p=0,278 | p=0,354 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,030 | p=0,804 | p=0,921 | p=0,492 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,149 | p=0,064 | p=0,038 | p=0,105 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,011 | p=0,061 | p=0,171 | p=0,187 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,006 | p=0,150 | p=0,003 | p=0,056 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,659 | p=0,405 | p=0,083 | p=0,500 |

| **Domäne** | **soziale Einschrän-kungen** | **Körperbild** | **Essstörungen** | **Therapiebelastung** |
|---|---|---|---|---|
| Alter | p=0,378 | p=0,146 | p=0,695 | p=0,917 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,483 | p=0,355 | p=0,839 | p=0,707 |
| Geschlecht | p=0,254 | p=0,970 | p=0,544 | p=0,388 |
| Region | p=0,701 | p=0,894 | p=0,548 | p=0,682 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,178 | p=0,502 | p=0,122 | p=0,510 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,268 | p=0,847 | p=0,040 | p=0,711 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,146 | p=0,157 | p=0,079 | p=0,496 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,217 | p=0,553 | p=0,014 | p=0,041 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,494 | p=0,666 | p=0,106 | p=0,437 |

| **Domäne** | **subjektive Gesundheits-einschätzung** | **Gewichts-probleme** | **gastrointestinale Symptome** |
|---|---|---|---|
| Alter | p=0,020 | p=0,374 | p=0,299 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,643 | p=0,763 | p=0,061 |
| Geschlecht | p=0,143 | p=0,838 | p=0,104 |
| Region | p=0,941 | p=0,587 | p=0,479 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,655 | p=0,500 | p=0,864 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,342 | p=0,006 | p=0,914 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,056 | p=0,759 | p=0,229 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,019 | p=0,064 | p=0,945 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,387 | p=0,083 | p=0,473 |

Quelle: Tabelle 001 in den Zusatzanalysen

**Körperliches Wohlbefinden:**

Für die Subgruppenfaktoren „Alter“, „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“, „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ und „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für diese Domäne vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

**Subgruppenfaktor „Alter“:**

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Alter < 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 85<br>85 | 85,37±17,24<br>87,36±16,33 | 55<br>56 | 82,55±21,37<br>88,32±17,42 | -2,55±17,32<br>0,37±14,81 | -3,64<br>[-7,76;0,48]<br>p=0,083 | -0,323<br>[-0,691;0,045]<br>p=0,085 |
| Alter ≥ 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 190<br>198 | 75,17±21,42<br>75,56±22,38 | 182<br>188 | 78,39±21,36<br>73,74±23,80 | 3,39±16,04<br>-1,52±14,78 | 5,93<br>[3,69;8,17]<br>p<0,001 | 0,529<br>[0,326;0,732]<br>p<0,001 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“:**

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges’ g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Antibiotika = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 136<br>160 | 76,29±20,68<br>74,01±23,63 | 130<br>152 | 77,88±21,87<br>72,30±23,95 | 1,76±17,06<br>-1,43±15,52 | 5,40<br>[2,71;8,08]<br>p<0,001 | 0,406<br>[0,174;0,637]<br>p<0,001 |
| Antibiotika = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 112<br>96 | 79,09±21,23<br>85,26±15,83 | 107<br>92 | 81,14±20,75<br>84,98±19,87 | 2,33±15,86<br>-0,50±13,53 | 1,27<br>[-1,72;4,26]<br>p=0,402 | 0,110<br>[-0,164;0,384]<br>p=0,428 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“:**

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Kochsalzlösung = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 126<br>133 | 77,27±21,55<br>78,37±22,20 | 118<br>128 | 76,90±22,66<br>78,29±23,39 | -0,03±16,60<br>-0,22±14,22 | 1,72<br>[-0,79;4,23]<br>p=0,178 | 0,159<br>[-0,087;0,404]<br>p=0,204 |
| Kochsalzlösung = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 122<br>123 | 77,86±20,37<br>78,07±21,25 | 119<br>116 | 81,79±19,85<br>75,75±23,19 | 4,04±16,22<br>-2,04±15,38 | 6,11<br>[3,02;9,20]<br>p<0,001 | 0,420<br>[0,166;0,674]<br>p=0,001 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges’ g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Corticosteroide = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 139<br>162 | 73,75±22,46<br>73,45±22,82 | 132<br>152 | 75,96±22,74<br>71,54±24,52 | 2,65±17,36<br>-1,65±16,42 | 5,91<br>[3,16;8,66]<br>p<0,001 | 0,418<br>[0,188;0,648]<br>p<0,001 |
| Corticosteroide = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 109<br>94 | 82,41±17,77<br>86,47±16,78 | 105<br>92 | 83,62±18,82<br>86,25±17,73 | 1,21±15,39<br>-0,15±11,60 | 0,61<br>[-2,11:3,32]<br>p=0,658 | 0,060<br>[-0,217;0,337]<br>p=0,670 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Alter:**

Bei den Patienten unter 18 Jahren nimmt der mittlere Wert im TEZ/IVA-Arm leicht ab, während unter Placebo keine wesentliche Änderung vorliegt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für die Patienten ab 18 Jahren steigen die Werte unter TEZ/IVA im Mittel um ca. 3 Punkte, während sie im Placebo-Arm um mittlere eineinhalb Punkte sinken. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (p<0,001).

**Vorangegangene Inhalation von Antibiotikum:**

Bei den Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika liegt ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zugunsten von TEZ/IVA vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001). Für die Patienten ohne Antibiotika liegt ein numerischer Trend zugunsten von TEZ/IVA vor, der nicht statistisch signifikant ist.

**Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung:**

Bei den Patienten mit vorangegangener Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung liegt keine wesentliche Änderung zwischen den beiden Therapiearmen vor. Für die Patienten ohne Kochsalzlösung steigen die Werte unter TEZ/IVA im Mittel um ca. 4 Punkte, während sie im Placebo-Arm um mittlere 2 Punkte sinken. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (p=0,001).

**Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden:**

Bei den Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden liegt ein deutlicher Unterschied (im Mittel ca. 6 Punkte) zwischen beiden Therapiearmen zugunsten von TEZ/IVA vor. Der Unterschied ist zudem statistisch signifikant (p<0,001). Für die Patienten ohne Corticosteroide liegt ein numerischer Trend zugunsten von TEZ/IVA vor, der nicht statistisch signifikant ist.

**Rollenfunktion:**

Für den Subgruppenfaktoren „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diese Domäne vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

**Subgruppenfaktor „Alter“:**

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Alter < 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 35<br>34 | 87,22±11,59<br>87,25±13,64 | 33<br>32 | 84,01±16,42<br>89,58±11,97 | -3,04±15,53<br>1,11±9,22 | -4,57<br>[-8,74;-0,39]<br>p=0,033 | -0,526<br>[-1,013;-0,038]<br>p=0,035 |
| Alter ≥ 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 190<br>197 | 83,32±17,80<br>83,46±17,24 | 182<br>187 | 85,93±16,82<br>83,56±17,84 | 2,56±13,64<br>0,18±14,81 | 2,56<br>[0,54;4,59]<br>p=0,013 | 0,254<br>[0,053;0,455]<br>p=0,014 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

Während bei den unter 18-Jährigen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo vorliegt (p=0,035), ist bei den Patienten ab 18 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA zu erkennen (p=0,014).

**Vitalität:**

Für die Subgruppenfaktoren „Alter“, „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ und „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für diese Domäne vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

**Subgruppenfaktor „Alter“:**

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Alter < 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 35<br>34 | 69,29±17,36<br>68,87±12,36 | 33<br>32 | 67,93±24,13<br>73,18±13,51 | -2,86±20,59<br>3,06±13,04 | -3,43<br>[-9,20;2,34]<br>p=0,239 | -0,286<br>[-0,767;0,196]<br>p=0,240 |
| Alter ≥ 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 190<br>198 | 63,71±18,72<br>61,11±18,49 | 182<br>188 | 63,97±20,77<br>59,44±18,82 | -0,21±18,00<br>-1,91±16,18 | 3,18<br>[0,80;5,56]<br>p=0,009 | 0,267<br>[0,066;0,468]<br>p=0,009 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“:**

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges’ g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Bronchodilatatoren = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 201<br>212 | 63,79±18,85<br>61,79±18,08 | 194<br>200 | 63,92±21,59<br>60,71±18,67 | -0,33±18,95<br>-1,51±16,25 | 2,93<br>[0,62;5,25]<br>p=0,013 | 0,198<br>[0,004;0,392]<br>p=0,046 |
| Bronchodilatatoren = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 24<br>20 | 71,18±14,94<br>67,08±15,64 | 21<br>20 | 70,63±17,80<br>68,75±18,51 | -3,17±11,92<br>1,67±11,02 | -5,78<br>[-12,49;0,94]<br>p=0,089 | -0,475<br>[-1,090;0,140]<br>p=0,127 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Corticosteroide = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 129<br>154 | 62,06±19,55<br>59,79±17,85 | 122<br>143 | 63,25±21,58<br>58,68±18,53 | 0,77±19,13<br>-1,17±16,86 | 4,59<br>[1,79;7,39]<br>p=0,001 | 0,300<br>[0,064;0,537]<br>p=0,013 |
| Corticosteroide = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 96<br>78 | 67,97±16,72<br>67,09±17,14 | 93<br>77 | 66,31±20,92<br>66,56±18,21 | -2,45±17,28<br>-1,33±13,84 | -1,40<br>[-4,95;2,15]<br>p=0,437 | -0,10<br>[-0,404;0,199]<br>p=0,503 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Alter:**

Bei den Patienten unter 18 Jahren nimmt der mittlere Wert im TEZ/IVA-Arm um ca. 3 Punkte ab, während er unter Placebo um ca. 3 Punkte ansteigt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für die Patienten ab 18 Jahren bleiben die Werte unter TEZ/IVA im Mittel auf dem ähnlichen Niveau wie zu Studienbeginn, während sie im Placebo-Arm um ca. 2 Punkte im Mittel sinken. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (p=0,009).

**Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren:**

Bei den Patienten mit vorangegangener Inhalation von Bronchodilatatoren liegt ein Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zugunsten von TEZ/IVA vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,046). Für die Patienten ohne vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der nicht statistisch signifikant ist.

**Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden:**

Bei den Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden liegt ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zugunsten von TEZ/IVA vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,013). Für die Patienten ohne Corticosteroide liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der nicht statistisch signifikant ist.

**Essstörungen:**

Für die Subgruppenfaktoren „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ und „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für diese Domäne vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“:**

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Bronchodilatatoren = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 221<br>234 | 89,89±17,12<br>91,07±17,30 | 213<br>222 | 89,65±18,90<br>89,97±18,13 | -0,55±13,50<br>-1,18±13,01 | 1,43<br>[-0,32;3,19]<br>p=0,109 | 0,137<br>[-0,047;0,322]<br>p=0,144 |
| Bronchodilatatoren = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 27<br>22 | 88,48±19,36<br>91,92±14,62 | 24<br>22 | 86,57±17,64<br>94,44±14,45 | -1,39±15,13<br>2,53±9,03 | -3,63<br>[-8,14;0,89]<br>p=0,112 | -0,445<br>[-1,026;0,136]<br>p=0,130 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106** Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Corticosteroide = ja | TEZ/IVA | 139 | 89,45±18,69 | 132 | 89,60±17,73 | -0,13±12,29 | 2,10 [-0,13;4,32] p=0,064 | 0,189 [-0,039;0,416] p=0,105 |
| | PLA | 162 | 90,60±18,39 | 152 | 89,40±18,41 | -1,24±13,14 | | |
| Corticosteroide = nein | TEZ/IVA | 109 | 90,11±15,52 | 105 | 88,99±20,06 | -1,27±15,20 | -0,74 [-3,20;1,73] p=0,556 | -0,080 [-0,357;0,198] p=0,572 |
| | PLA | 94 | 92,08±14,54 | 92 | 91,97±16,85 | -0,18±12,06 | | |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren:**

Bei den Patienten mit Bronchodilatatoren liegt ein geringer Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zugunsten von TEZ/IVA vor, welcher nicht statistisch signifikant ist. Für die Patienten ohne Bronchodilatatoren liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der nicht statistisch signifikant ist.

**Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden:**

Bei den Patienten mit Corticosteroiden liegt ein Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zugunsten von TEZ/IVA vor, welcher nicht statistisch signifikant ist. Für die Patienten ohne Corticosteroide liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der nicht statistisch signifikant ist.

**Therapiebelastung:**

Für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diese Domäne vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges’ g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Corticosteroide = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 139<br>162 | 57,79±20,60<br>59,33±20,09 | 132<br>152 | 61,07±19,75<br>58,04±20,86 | 3,91±14,10<br>-1,32±13,35 | 4,88<br>[2,60;7,15]<br>p<0,001 | 0,418<br>[0,188;0,648]<br>p<0,001 |
| Corticosteroide = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 109<br>94 | 64,02±17,95<br>66,90±19,07 | 105<br>92 | 65,82±19,04<br>67,27±17,85 | 1,59±13,29<br>0,36±12,49 | 1,08<br>[-1,58;3,73]<br>p=0,425 | 0,107<br>[-0,170;0,385]<br>p=0,446 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

Für die Patienten mit Corticosteroiden steigen die mittleren Werte im TEZ/IVA-Arm deutlich stärker als unter Placebo; der beobachtete mittlere Unterschied von ca. 5 Punkten ist statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA ($p<0,001$). Für die Patienten ohne Corticosteroide besteht kaum ein Unterschied zwischen den beiden Therapien.

**Subjektive Gesundheitseinschätzung:**

Für die Subgruppenfaktoren „Alter“ und „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für diese Domäne vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

**Subgruppenfaktor „Alter“:**

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges’ g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Alter < 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 35<br>34 | 70,32±22,10<br>73,20±18,58 | 33<br>32 | 70,37±18,98<br>78,13±17,73 | -0,17±17,31<br>2,59±16,16 | -2,64<br>[-7,55;2,28]<br>p=0,287 | -0,258<br>[-0,739;0,223]<br>p=0,287 |
| Alter ≥ 18 Jahre | TEZ/IVA<br>PLA | 190<br>198 | 63,25±21,09<br>63,47±20,32 | 182<br>188 | 65,63±21,22<br>60,40±21,75 | 2,17±15,38<br>-3,43±17,43 | 4,21<br>[1,99;6,44]<br>p<0,001 | 0,378<br>[0,177;0,580]<br>p<0,001 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges' g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Corticosteroide = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 129<br>154 | 61,80±23,19<br>61,04±19,93 | 122<br>143 | 65,85±21,53<br>58,82±22,18 | 4,14±16,23<br>-2,64±18,88 | 5,40<br>[2,77;8,03]<br>p<0,001 | 0,376<br>[0,140;0,613]<br>p=0,002 |
| Corticosteroide = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 96<br>78 | 67,77±18,18<br>72,51±19,01 | 93<br>77 | 67,03±20,18<br>70,71±19,82 | -1,27±14,39<br>-2,52±14,10 | -0,29<br>[-3,63;3,04]<br>p=0,862 | -0,023<br>[-0,324;0,279]<br>p=0,882 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

**Alter:**

Bei den Patienten unter 18 Jahren bleibt der mittlere Wert im TEZ/IVA-Arm ähnlich zum Ausgangswert, während er unter Placebo um ca. 2,5 Punkte ansteigt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für die Patienten ab 18 Jahren steigen die Werte unter TEZ/IVA im Mittel um ca. 2 Punkte, während sie im Placebo-Arm um ca. 3,5 Punkte im Mittel sinken. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA ($p<0,001$).

**Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden:**

Bei den Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden liegt ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zugunsten von TEZ/IVA vor. Der Unterschied ist zudem statistisch signifikant ($p=0,002$). Für die Patienten ohne Corticosteroide liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der nicht statistisch signifikant ist.

**Gewichtsprobleme:**

Für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diese Domäne vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“:**

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie VX14-661-106**<br>Subgruppe | | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br>**Hedges’ g Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| Bronchodilatatoren = ja | TEZ/IVA<br>PLA | 201<br>212 | 75,29±31,49<br>75,63±31,27 | 194<br>200 | 79,04±30,09<br>73,33±31,70 | 3,80±26,52<br>-1,68±24,85 | 2,13<br>[-1,32;5,58]<br>p=0,225 | 0,096<br>[-0,098;0,290]<br>p=0,329 |
| Bronchodilatatoren = nein | TEZ/IVA<br>PLA | 24<br>20 | 68,06±39,90<br>80,00±25,13 | 21<br>20 | 60,32±45,48<br>83,33±22,94 | -11,11±33,88<br>3,33±18,42 | -17,05<br>[-31,62;-2,48]<br>p=0,023 | -0,662<br>[-1,285;-0,039]<br>p=0,038 |

Quelle: Tabelle 001 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

MMRM: Geschlecht, Alter (Screening), Baseline CFQ-R Score, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Baseline CRQ-R Score×Studienzeitpunkt als feste Effekte

Für die Patienten mit Bronchodilatatoren liegt ein numerischer Trend zugunsten von TEZ/IVA vor, der nicht statistisch signifikant ist. Bei den Patienten ohne Bronchodilatatoren sinken die mittleren Werte im TEZ/IVA-Arm um ca. 11 Punkte, während sie unter Placebo um ca. 3 Punkte steigen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Placebo (p=0,038). Es ist hierbei jedoch zu beachten, dass in diesem Stratum bereits bei Baseline ein beträchtlicher Unterschied in der Selbsteinschätzung dieser Domäne zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

#### 4.3.1.3.23.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Domäne** | **körperliches Wohlbefinden** | **Vitalität** | **Gefühlslage** | **Schulaktivitäten** |
|---|---|---|---|---|
| Alter[a] | NA | NA | NA | NA |
| Baseline-$FEV_1$% | NA | NA | NA | NA |
| Geschlecht | p=0,566 | p=0,574 | p=0,665 | p=0,141 |
| Region | p=0,022 | p=0,779 | p=0,386 | p=0,982 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,736 | p=0,700 | p=0,943 | p=0,135 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,224 | p=0,036 | p=0,147 | p=0,457 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,496 | p=0,631 | p=0,958 | p=0,341 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,212 | p=0,350 | p=0,781 | p=0,864 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,145 | p=0,152 | p=0,496 | p=0,101 |

| **Domäne** | **Körperbild** | **Essstörungen** | **Therapiebelastung** | **subjektive Gesundheitseinschätzung** |
|---|---|---|---|---|
| Alter[a] | NA | NA | NA | NA |
| Baseline-$FEV_1$% | NA | NA | NA | NA |
| Geschlecht | p=0,744 | p=0,733 | p=0,844 | p=0,903 |
| Region | p=0,428 | p=0,697 | p=0,816 | p=0,253 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,527 | p=0,914 | p=0,878 | p=0,645 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,067 | p=0,350 | p=0,675 | p=0,002 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,863 | p=0,804 | p=0,474 | p=0,885 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,490 | p=0,720 | p=0,242 | p=0,238 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,346 | p=0,562 | p=0,484 | p=0,673 |

| **Domäne** | **respiratorische Symptome** | **Gewichts-probleme** | **gastrointestinale Symptome** |
|---|---|---|---|
| Alter[a] | NA | NA | NA |
| Baseline-$FEV_1$% | NA | NA | NA |
| Geschlecht | p=0,177 | p=0,936 | p=0,641 |
| Region | p=0,336 | p=0,769 | p=0,531 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,724 | p=0,063 | p=0,325 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,419 | p=0,604 | p=0,937 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,612 | p=0,360 | p=0,821 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,327 | p=0,209 | p=0,423 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,899 | p=0,638 | p=0,512 |

Quelle: Tabelle 001 in den Zusatzanalysen
[a] Für den Faktor ”Alter” kann kein Interaktionstest angegeben werden, da der CFQ-R für Eltern/Betreuer nur für Kinder ausgefüllt wird.

Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

Für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für die Domänen „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ vor. Da jedoch die Patientenzahl in beiden Subgruppen nicht mindestens zehn Patienten umfasst, wird auf die Darstellung der Ergebnisse auf Subgruppenniveau verzichtet.

#### 4.3.1.3.23.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität bis Woche 24 – RCT

Da für diesen Endpunkt keine Ereignisse während der Studiendauer aufgetreten sind, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

### 4.3.1.3.23.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-117: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,109 |
| Baseline-$FEV_1$% | NA |
| Geschlecht | p=0,144 |
| Region | p=0,774 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,317 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,640 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,611 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,825 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,700 |

Quelle: Tabelle 013 in den Zusatzanalysen
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

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

#### 4.3.1.3.23.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,653 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,475 |
| Geschlecht | p=0,047 |
| Region | p=0,208 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,447 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,847 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,611 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,641 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,970 |

Quelle: Tabelle 014 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „Geschlecht“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie**<br><br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions-test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| männlich | TEZ/IVA<br>PLA | 130<br>133 | 8 (6,2)<br>22 (16,4) | 0,37 [0,17;0,81]<br>p=0,012 | 0,047 |
| weiblich | TEZ/IVA<br>PLA | 121<br>125 | 23 (19,0)<br>25 (20,0) | 0,95 [0,57;1,58]<br>p=0,845 | |

Quelle: Tabelle 014 in den Zusatzanalysen

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

Bei Männern ist die Ereignisrate unter TEZ/IVA deutlich niedriger als als unter Placebo (6 % vs. 16 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,012). Bei Frauen ist die Ereignisrate mit 19 % bzw. 20 % vergleichbar in beiden Studienarmen.

#### 4.3.1.3.23.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

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

Tabelle 4-120: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,883 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=1,000 |
| Geschlecht | p=0,080 |
| Region | p=0,163 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,948 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | NA |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,385 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,948 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | NA |

Quelle: Tabelle 015 in den Zusatzanalysen
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

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

#### 4.3.1.3.23.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF – RCT

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

Tabelle 4-121: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,070 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,586 |
| Geschlecht | p=0,738 |
| Region | p=0,898 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,579 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,993 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,867 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,285 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,923 |

Quelle: Tabelle 016 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – RCT

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

Tabelle 4-122: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,992 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,225 |
| Geschlecht | p=0,389 |
| Region | p=0,971 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,105 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,083 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,098 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,059 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,497 |

Quelle: Tabelle 016 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis – RCT

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

Tabelle 4-123: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,458 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,519 |
| Geschlecht | p=0,987 |
| Region | p=0,835 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,204 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | NA |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,099 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,174 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,416 |

Quelle: Tabelle 016 in den Zusatzanalysen
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

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

#### 4.3.1.3.23.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf – RCT

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

Tabelle 4-124: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,210 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,243 |
| Geschlecht | p=0,135 |
| Region | p=0,347 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,721 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,918 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,721 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,510 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,102 |

Quelle: Tabelle 016 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot – RCT

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

Tabelle 4-125: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,351 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,854 |
| Geschlecht | p=0,883 |
| Region | p=0,226 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,588 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,533 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,458 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,862 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,225 |

Quelle: Tabelle 016 in den Zusatzanalysen
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

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

#### 4.3.1.3.23.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit – RCT

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

Tabelle 4-126: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,218 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,253 |
| Geschlecht | p=0,360 |
| Region | p=0,406 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,950 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,721 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,295 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,723 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,565 |

Quelle: Tabelle 016 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.23.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen – RCT

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

Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-106** |
|---|---|
| Alter | p=0,362 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,146 |
| Geschlecht | p=0,314 |
| Region | p=0,677 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,197 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,282 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,556 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,580 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,137 |

Quelle: Tabelle 016 in den Zusatzanalysen

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

#### 4.3.1.3.24 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 4-128: Übersicht über die Ergebnisse der RCT VX14-661-106 pro Endpunkt

| | **Effektschätzer**<br><br>**Adjustierte mittlere Änderung**<br>**oder Hedges' g**<br>**oder RR**<br>**oder HR**<br><br>**[95% KI], p-Wert** | **Inter-aktions-test**<br><br>**p-Wert** |
|---|---|---|
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 [%] | adj. mittl. Änd.: 4,793 [3,581;6,004], p<0,001 | |
| Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 [%] | adj. mittl. Änd.: 7,978 [5,888;10,069], p<0,001 | |
| Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 | | |
| Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3% | RR: 2,49 [1,85;3,35], p<0,001 | |
| Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5% | RR: 2,63 [1,78;3,90], p<0,001 | |
| Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10% | RR: 5,85 [2,50;13,69], p<0,001 | |
| Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 [kg/m²] | adj. mittl. Änd.: 0,056 [-0,079;0,192], p=0,413 | |
| Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | |
| Jedwede PE: | RR: 0,73 [0,55;0,96], p=0,023<br>Antibiotika=ja RR: 0,59 [0,41;0,84], p=0,004<br>Antibiotika=nein RR: 1,07 [0,67;1,70], p=0,770 | 0,044 |
| PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe: | RR: 0,61 [0,41;0,91], p=0,016<br>männlich RR: 0,33 [0,15;0,70], p=0,004<br>weiblich RR: 0,85 [0,53;1,38], p=0,522 | 0,038 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| PE mit notwendiger Hospitalisierung: | | RR: 0,81 [0,48;1,38], p=0,439 | |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 0,637 [0,459;0,884], p=0,007 | |
| | Antibiotika=ja | HR: 0,489 [0,319;0,750], p=0,001 | 0,029 |
| | Antibiotika=nein | HR: 0,991 [0,567;1,732], p=0,973 | |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 0,553 [0,357;0,857], p=0,008 | |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 0,782 [0,447;1,367], p=0,388 | |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen | | | |
| Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen | | adj. mittl. Änd.: 5,111 [3,202;7,020], p<0,001 | |
| | < 18 Jahre | adj. mittl. Änd.: -0,153 [-3,990;3,685], p=0,937 | 0,004 |
| | ≥ 18 Jahre | adj. mittl. Änd.: 6,628 [4,439;8,817], p<0,001 | |
| | Antibiotika=ja | adj. mittl. Änd.: 6,409 [3,755;9,062], p<0,001 | 0,039 |
| | Antibiotika=nein | adj. mittl. Änd.: 2,420 [-0,318;5,157], p=0,083 | |
| | P.aerug.=ja | adj. mittl. Änd.: 6,531 [4,293;8,770], p<0,001 | 0,040 |
| | P.aerug.=nein | adj. mittl. Änd.: 1,998 [-1,637;5,632], p=0,279 | |
| Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme ≥ 4 Punkte) | | RR: 1,44 [1,16;1,78], p<0,001 | |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen | | | |
| Körperliches Wohlbefinden | | Hedges' g: 0,311 [0,134;0,487], p<0,001 | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,323 [-0,691;0,045], p=0,085 | <0,001 |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,529 [0,326;0,732], p<0,001 | |
| | Antibiotika=ja | Hedges' g: 0,406 [0,174;0,637], p<0,001 | 0,030 |
| | Antibiotika=nein | Hedges' g: 0,110 [-0,164;0,384], p=0,428 | |
| | Kochsalzlösung =ja | Hedges' g: 0,159 [-0,087;0,404], p=0,204 | 0,011 |
| | Kochsalzlösung=nein | Hedges' g: 0,420 [0,166;0,674], p=0,001 | |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,418 [0,188;0,648], p<0,001 | 0,006 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: 0,060 [-0,217;0,337], p=0,670 | |
| Rollenfunktion | | Hedges' g: 0,127 [-0,058;0,312], p=0,177 | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,526 [-1,013;-0,038], p=0,035 | 0,006 |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,254 [0,053;0,455], p=0,014 | |
| Vitalität | | Hedges' g: 0,159 [-0,026;0,343], p=0,092 | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,286 [-0,767;0,196], p=0,240 | 0,039 |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,267 [0,066;0,468], p=0,009 | |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,198 [0,004;0,392], p=0,046 | 0,038 |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,475 [-1,090;0,140], p=0,127 | |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,300 [0,064;0,537], p=0,013 | 0,003 |
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: -0,10 [-0,404;0,199], p=0,503 | |
| Gefühlslage | | Hedges' g: 0,059 [-0,116;0,234], p=0,510 | |
| Soziale Einschränkungen | | Hedges' g: 0,163 [-0,012;0,339], p=0,068 | |
| Körperbild | | Hedges' g: -0,046 [-0,221;0,130], p=0,610 | |
| Essstörungen | | Hedges' g: 0,103 [-0,072;0,278], p=0,249 | |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,137 [-0,047;0,322], p=0,144 | 0,040 |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,445 [-1,026;0,136], p=0,130 | |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,189 [-0,039;0,416], p=0,105 | 0,014 |
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: -0,080 [-0,357;0,198], p=0,572 | |
| Therapiebelastung | | Hedges' g: 0,311 [0,135;0,487], p<0,001 | |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,418 [0,188;0,648], p<0,001 | 0,041 |
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: 0,107 [-0,170;0,385], p=0,446 | |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung | | Hedges' g: 0,237 [0,052;0,422], p=0,012 | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,258 [-0,739;0,223], p=0,287 | 0,020 |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,378 [0,177;0,580], p<0,001 | |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,376 [0,140;0,613], p=0,002 | 0,019 |
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: -0,023 [-0,324;0,279], p=0,882 | |
| Gewichtsprobleme | | Hedges' g: 0,023 [-0,162;0,207], p=0,810 | |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,096 [-0,098;0,290], p=0,329 | 0,006 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,662 [-1,285;-0,039], p=0,038 | |
| Gastrointestinale Symptome | | Hedges' g: -0,009 [-0,184;0,166], p=0,919 | |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen | | | |
| Körperliches Wohlbefinden | | Hedges' g: 0,123 [-0,449;0,696], p=0,667 | |
| Vitalität | | Hedges' g: 0,166 [-0,407;0,739], p=0,562 | |
| Gefühlslage | | Hedges' g: -0,117 [-0,690;0,456], p=0,683 | |
| Schulaktivitäten | | Hedges' g: 0,027 [-0,545;0,599], p=0,925 | |
| Körperbild | | Hedges' g: 0,449 [-0,131;1,028], p=0,126 | |
| Essstörungen | | Hedges' g: 0,054 [-0,518;0,626], p=0,850 | |
| Therapiebelastung | | Hedges' g: -0,257 [-0,832;0,317], p=0,372 | |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung | | Hedges' g: -0,245 [-0,819;0,329], p=0,395 | |
| Respiratorische Symptome | | Hedges' g: 0,117 [-0,456;0,690], p=0,683 | |
| Gewichtsprobleme | | Hedges' g: 0,039 [-0,533;0,611], p=0,891 | |
| Gastrointestinale Symptome | | Hedges' g: -0,112 [-0,685;0,460], p=0,695 | |
| Mortalität bis Woche 24 | | keine Ereignisse | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | | RR: 0,95 [0,91;1,0003], p=0,051 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | | RR: 0,68 [0,45;1,03], p=0,069 | |
| | männlich | RR: 0,37 [0,17;0,81], p=0,012 | 0,047 |
| | weiblich | RR: 0,95 [0,57;1,58], p=0,845 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten | | RR: 0,90 [0,33;2,44], p=0,835 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | | RR: 0,80 [0,63;1,03], p=0,082 | |

| | | |
|---|---|---|
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten | RR: 0,81 [0,62;1,06], p=0,123 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis | RR: 0,76 [0,47;1,23], p=0,268 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Vermehrter Auswurf | RR: 0,88 [0,58;1,33], p=0,545 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Atemnot | RR: 0,91 [0,48;1,75], p=0,786 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Übelkeit | RR: 1,31 [0,73;2,37], p=0,367 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Kopfschmerzen | RR: 1,22 [0,82;1,83], p=0,327 | |

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

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

**Studien des pharmazeutischen Unternehmers:**

Tabelle 4-129: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie[a] | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Lumacaftor 400 mg oral q12h / Ivacaftor 250 mg oral q12h,<br>Lumacaftor 600 mg oral q12h / Ivacaftor 250 mg oral q12h,<br>Placebo oral q12h |
| VX12-809-104 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Lumacaftor 400 mg oral q12h / Ivacaftor 250 mg oral q12h,<br>Lumacaftor 600 mg oral q12h / Ivacaftor 250 mg oral q12h,<br>Placebo oral q12h |
| VX15-809-112 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Lumacaftor 400 mg oral q12h / Ivacaftor 250 mg oral q12h,<br>Placebo oral q12h |

Abkürzungen: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
[a] Es werden ausschließlich Studien gelistet, die die zweckmäßige Vergleichstherapie untersuchen und für einen indirekten Vergleich grundsätzlich in Betracht kommen. Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind bereits in Abschnitt 4.3.1.1 aufgeführt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-129 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 Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers bildet den Stand zum 17.09.2018 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-129 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-130: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| VX15-809-112 | Zunächst scheint die Studie vom Patientenkollektiv, von der Behandlungsdauer und den randomisierten Behandlungen die Einschlusskriterien der Studienselektion zu erfüllen. Jedoch werden im Rahmen der Studiendurchführung für jeden Patienten dreimalige Belastungstoleranz-Tests durchgeführt, da deren Ergebnis auch den primären Studienendpunkt dieser Studie bilden.<br>Daher stellt sich angesichts des Studiendesigns und -ziels die Frage, inwieweit diese Studie bezüglich der Bewertung der für diese Nutzenbewertung als patientenrelevant festgestellten Endpunkte valide vergleichbar sein kann. Diese dreimalige ungewohnte körperliche Belastung aller Patienten innerhalb von 24 Wochen bedeutet für die im Mittel schwer erkrankten Patienten des Anwendungsgebietes A offensichtlich eine deutliche Veränderung ihres sonstigen Aktivitätsverhaltens, so dass die Auswertung der patientenrelavanten Endpunkte (wie vor allem $FEV_1$, CFQ-R, BMI) durch die Studiendurchführung wesentlich beeinflusst wird.<br>Diese Vermutung bestätigt sich auch an den seit Kurzem vorliegenden Studienergebnissen, die für beide Behandlungsgruppen (LUM/IVA und Placebo) sehr deutlich von den beiden anderen Studien am ansonsten vergleichbaren Patientenkollektiv abweichen. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass diese Studie tatsächlich vergleichbar im Sinne eines für die Fragestellung repräsentativen Studienpools ist. Aus diesem Grund – und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Tatsache, dass die Studie mit insgesamt 35 randomisierten Patienten pro Behandlungsarm unter 10% der durch die Studien VX12-809-103 und -104 akkumulierten Patientenzahlen liegt.<br>In der Gesamteinschätzung wurde daher Studie VX15-809-112 aus dem Pool der relevanten Studien für den indirekten Vergleich ausgeschlossen. |

**Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche:**

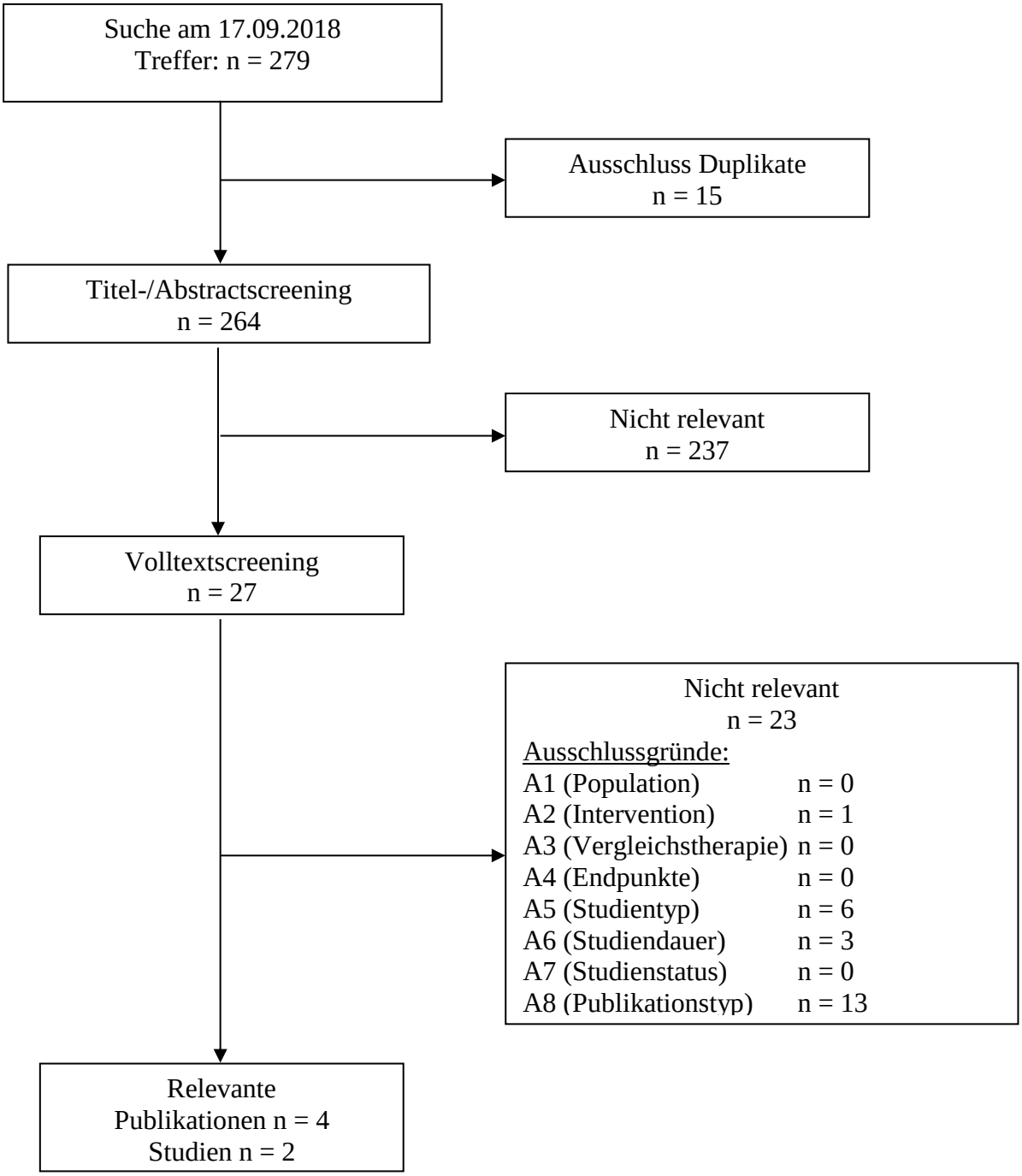



Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor für indirekte Vergleiche

**Studien aus der Suche in Studienregistern:**

Tabelle 4-131: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie[a]** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[b])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | clinicaltrials.gov (58)<br>ICTRP (59, 60)<br>EUCTR (61)<br>Pharmnet.Bund (62) | ja | ja | abgeschlossen |
| VX12-809-104 | clinicaltrials.gov (63)<br>ICTRP (64)<br>EUCTR (65)<br>Pharmnet.Bund (66) | ja | ja | abgeschlossen |

a: Es werden ausschließlich Studien gelistet, die die zweckmäßige Vergleichstherapie untersuchen und für einen indirekten Vergleich grundsätzlich in Betracht kommen. Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind bereits in Abschnitt 4.3.1.1 aufgeführt.

b: 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 4-131 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 Suche in Studienregistern wurde am 17.09.2018 durchgeführt.

**Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche:**

Tabelle 4-132: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie[a] | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[b] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie[c] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienbericht (ja/nein [Zitat])** | **Registereintrag[d] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| VX12-809-103 | nein | ja | nein | ja (67) | ja (58-62) | ja (68-71) |
| VX12-809-104 | nein | ja | nein | ja (72) | ja (63-66) | ja (68-71) |

a: Es werden ausschließlich Studien gelistet, die die zweckmäßige Vergleichstherapie untersuchen und für einen indirekten Vergleich grundsätzlich in Betracht kommen. Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind bereits in Abschnitt 4.3.1.1 aufgeführt.

b: 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.

c: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

d: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

#### 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.***

##### 4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-133: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | RCT, Phase III, doppelblind, parallel | Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 12 Jahren mit einer F508del-Mutation auf beiden Allelen des CFTR-Gens | Lumacaftor/Ivacaftor 400mg q12h /250mg q12h (n= 187)<br>Lumacaftor/Ivacaftor 600mg qd/250mg q12h (n= 185)<br>Placebo (n= 187)<br>jeweils zusätzlich zu *Best Supportive Care* | Screening: 4 Wochen<br>Behandlung: 24 Wochen<br>Follow-Up: 4 Wochen | 96 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien<br>05/2013 – 04/2014 | primärer Endpunkt:<br>absolute Veränderung des $FEV_1$%<br>weitere patientenrelevante Endpunkte:<br>relative Veränderung, Responderraten des $FEV_1$%<br>Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten)<br>Hospitalisierung aufgrund von Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten)<br>Behandlung mit i.v. Antibiotika aufgrund von Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten)<br>Veränderung des BMI<br>Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ sowie weiterer Domänen des CFQ-R<br>Veränderung des TSQM<br>Veränderung des EQ-5D-3L<br>(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse<br>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Ereignissen<br>Mortalität |
| VX12-809-104 | RCT, Phase III, doppelblind, parallel | Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 12 Jahren mit einer F508del-Mutation auf beiden Allelen des CFTR-Gens | Lumacaftor/Ivacaftor 400mg q12h /250mg q12h (n= 189)<br>Lumacaftor/Ivacaftor 600mg qd /250mg q12h (n= 187)<br>Placebo (n= 187)<br>jeweils zusätzlich zu *Best Supportive Care* | Screening: 4 Wochen<br>Behandlung: 24 Wochen<br>Follow-Up: 4 Wochen | 91 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien<br>04/2013 – 04/2014 | primärer Endpunkt:<br>absolute Veränderung des $FEV_1$%<br>weitere patientenrelevante Endpunkte:<br>relative Veränderung, Responderraten des $FEV_1$%<br>Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten)<br>Hospitalisierung aufgrund von Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten)<br><br>Behandlung mit i.v. Antibiotika aufgrund von Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten)<br><br>Veränderung des BMI<br>Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ sowie weiterer Domänen des CFQ-R<br>Veränderung des TSQM<br>Veränderung des EQ-5D-3L<br>(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse<br>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen |

| | Mortalität |
|---|---|
| Abkürzungen: CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden, qd = einmal täglich, BMI = Body Mass Index, $FEV_1$ = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised, TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, EQ-5D-3L = European Quality of Life-5 Dimensions 3-Level | |

Tabelle 4-134: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **LUM/IVA + BSC** | **Placebo + BSC** | ***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*** |
|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | Lumacaftor 400 mg, oral q12h / Ivacaftor 250 mg, oral q12h (= 2×2 Tabletten á 200 mg/125 mg täglich) (zusätzlich zu *Best Supportive Care*) | Placebo, oral q12h (zusätzlich zu *Best Supportive Care*) | Behandlungsdauer: 24 Wochen Beibehaltung der Vortherapie |
| VX12-809-104 | Lumacaftor 400 mg, oral q12h / Ivacaftor 250 mg, oral q12h (= 2×2 Tabletten á 200 mg/125 mg täglich) (zusätzlich zu *Best Supportive Care*) | Placebo, oral q12h (zusätzlich zu *Best Supportive Care*) | Behandlungsdauer: 24 Wochen Beibehaltung der Vortherapie |
| Abkürzungen: LUM/IVA + BSC = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, Placebo + BSC = Placebo + Best Supportive Care, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden | | | |

Anmerkung: Der jeweils zweite LUM/IVA Behandlungsarm mit 600mg qd/250mg q12h ist in dieser Tabelle nicht dargestellt, da dieser für das vorliegende Nutzendossier nicht relevant und nicht zugelassen ist.

Tabelle 4-135: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT VX12-809-103 und -104 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Studie VX12-809-103** | | **Studie VX12-809-104** | |
|---|---|---|---|---|
| | **LUM/IVA + BSC N=182** | **Placebo + BSC N=184** | **LUM/IVA + BSC N=187** | **Placebo + BSC N=187** |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| männlich | 98 (53,8) | 100 (54,3) | 89 (47,6) | 90 (48,1) |
| weiblich | 84 (46,2) | 84 (45,7) | 98 (52,4) | 97 (51,9) |
| Alter, Mittelwert ± SD [Jahre] | 25,5 ± 10,1 | 25,0 ± 10,8 | 25,0 ± 9,0 | 25,7 ± 10,0 |
| BMI, Mittelwert ± SD [kg/m$^2$] | 21,7 ± 3,2 | 21,0 ± 3,0 | 21,3 ± 2,9 | 21,0 ± 2,9 |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| kaukasisch | 176 (96,7) | 183 (99,5) | 185 (98,9) | 186 (99,5) |
| andere | 4 (2,2) | 0 (0,0) | 2 (1,1) | 1 (0,5) |
| nicht erfasst | 2 (1,1) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Ethnie, n (%) | | | | |
| hispanisch/lateinamerikanisch | 6 (3,3) | 8 (4,3) | 3 (1,6) | 5 (2,7) |
| andere | 174 (95,6) | 175 (95,1) | 184 (98,4) | 181 (96,8) |
| nicht erfasst | 2 (1,1) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1 (0,5) |
| Region, n (%) | | | | |
| Nordamerika | 91 (50,0) | 99 (53,8) | 111 (59,4) | 122 (65,2) |
| Europa | 75 (41,2) | 72 (39,1) | 59 (31,6) | 49 (26,2) |
| Australien | 16 (8,8) | 13 (7,1) | 17 (9,1) | 16 (8,6) |
| $FEV_1$ %, Mittelwert ± SD [%] | 60,5 ± 14,3 | 60,5 ± 13,2 | 60,6 ± 14,0 | 60,4 ± 14,3 |
| $FEV_1$ % zu Baseline, n (%) | | | | |
| < 40% | 12 (6,6) | 11 (6,0) | 17 (9,1) | 17 (9,1) |
| ≥ 40% bis < 70% | 116 (63,7) | 122 (66,3) | 117 (62,6) | 116 (62,0) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ≥ 70% bis ≤ 90% | 51 (28,0) | 48 (26,1) | 49 (26,2) | 49 (26,2) |
| > 90% | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 2 (1,1) | 3 (1,6) |
| Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%) | | | | |
| ja | 113 (62,1) | 122 (66,3) | 112 (59,9) | 136 (72,7) |
| nein | 69 (37,9) | 62 (33,7) | 75 (40,1) | 51 (27,3) |
| Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie, n (%) | | | | |
| ja | 171 (94,0) | 172 (93,5) | 169 (90,4) | 170 (90,9) |
| nein | 11 (6,0) | 12 (6,5) | 18 (9,6) | 17 (9,1) |
| Spezifikation von inhal. Bronchodilatatoren in Vortherapie, n (%) | | | | |
| nur kurzwirksame | 81 (44,5) | 76 (41,3) | 73 (39,0) | 78 (41,7) |
| kurz- und langwirksame gleichzeitig oder nur langwirksame | 90 (49,5) | 96 (52,2) | 96 (51,3) | 92 (49,2) |
| keine | 11 (6,0) | 12 (6,5) | 18 (9,6) | 17 (9,1) |
| Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie, n (%) | | | | |
| ja | 112 (61,5) | 100 (54,3) | 115 (61,5) | 120 (64,2) |
| nein | 70 (38,5) | 84 (45,7) | 72 (38,5) | 67 (35,8) |
| Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie, n (%) | | | | |
| ja | 109 (59,9) | 113 (61,4) | 103 (55,1) | 107 (57,2) |
| nein | 73 (40,1) | 71 (38,6) | 84 (44,9) | 80 (42,8) |
| *Pseudomonas aeruginosa* Besiedelung zu Baseline, n (%) | | | | |
| ja | 151 (83,0) | 134 (72,8) | 135 (72,2) | 142 (75,9) |
| nein | 31 (17,0) | 50 (27,2) | 52 (27,8) | 45 (24,1) |

Abkürzungen: LUM/IVA + BSC = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, Placebo + BSC = Placebo + Best Supportive Care, SD = Standardabweichung, BMI = Body Mass Index, $FEV_1$ = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde

Das Studiendesign beider RCT ist identisch, eine Vergleichbarkeit diesbezüglich ist sehr gut gewährleistet. Die Patienten wurden jeweils randomisiert 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Variablen: Alter (< 18 / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und $FEV_1$% zum Zeitpunkt des Screenings (< 70 % / ≥ 70 %). Im vorliegenden Modul 4 des Nutzendossiers sind – wie bereits ausgeführt – jeweils nur die beiden relevanten Studienarme, wie in Tabelle 4-135 angegeben, dargestellt. Die Effektschätzer für den Vergleich Lumacaftor/Ivacaftor (+BSC) vs. Placebo (+BSC) wurden auch ausschließlich für den Vergleich dieser beiden Studienarme neu berechnet und werden dargestellt (daher in Abweichung zu Angaben in den Studienberichten, denen – wo angegeben – auch Modelle für alle drei Studienarme simultan zu Grunde liegen).

Alle Patienten sollten während der gesamten Studiendurchführung weiterhin ihre individuelle Therapie für CF erhalten, auf die sie bereits mindestens vier Wochen vor Randomisierung eingestellt waren. Damit besteht für alle Studienpatienten im Studienverlauf eine *Best Supportive Care* für CF. Aus Tabelle 4-135 ist ersichtlich, zu welchen hohen Anteilen die Studienpatienten wesentliche Bestandteile der *Best Supportive Care* für CF zum Randomisierungszeitpunkt (oder unmittelbar davor) in Anspruch nahmen. Aus den Studienberichten der beiden Phase III-Studien ist ersichtlich, dass im Verlauf der 24-wöchigen doppelblinden Studienperiode Anpassungen bezüglich der Begleitmedikation erfolgten, womit weiterhin untermauert wird, dass die Patienten individuell angepasste BSC parallel zur randomisierten Studienmedikation erhielten.

Die Patientenkollektive in den beiden Studienarmen sind insgesamt vergleichbar bezüglich der Baseline-Charakteristika. Es bestehen insbesondere keine Unterschiede zwischen dem mittleren Alter, dem mittleren BMI oder den mittleren Lungenfunktionswerten der Patienten zwischen den Studien. In der Studie VX12-809-103 ist der Anteil der Patienten mit einer nachgewiesenen *Pseudomonas aeruginosa* Besiedelung im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm um ca. 10 Prozentpunkte höher als im Placebo-Arm. Auch der Anteil der Patienten mit hypertoner Kochsalzlösung als inhalative Vortherapie ist in dieser Studie bei den Patienten im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm um ca. 7 Prozentpunkte höher. Diese Unterschiede werden als zufallsbedingte Abweichungen ohne klinische Relevanz im Hinblick auf unterschiedliche Patientenpopulationen eingestuft, so dass sich die beiden Studien sehr gut für eine übergreifende Betrachtung mittels Meta-Analysen eignen.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Diese Übertragbarkeit wird zusätzlich durch die Ergebnisse einer von Vertex in Auftrag gegebenen Erhebung zur Charakterisierung von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, gestützt. Diese aktuelle Erhebung beruht auf retrospektiven Daten von 63 CF-Patienten an vier deutschen Zentren. Die für die Übertragbarkeit der hier eingeschlossenen RCT auf den deutschen Versorgungskontext relevanten Ergebnistabellen sind hinterlegt (73). Demnach sind die Patienten der beiden RCT (VX12-809-103 und -104 – siehe Tabelle 4-135) gut vergleichbar

mit denjenigen des Behandlungsalltags hinsichtlich demographischer Charakteristika, dem Schweregrad der Erkrankung, den Begleiterkrankungen und den Medikationen (im Folgenden ausgewählte Charakteristika der retrospektiven Erhebung):

- Geschlecht (Anteil männlicher Patienten): 52,4 %
- Alter [Mittelwert ± Standardabweichung in Jahren]: 27,4 ± 11,2
- BMI [Mittelwert ± Standardabweichung in $kg/m^2$]: 20,3 ± 2,8
- $FEV_1$% [Mittelwert ± Standardabweichung in %]: 62,1 ± 28,0
- Anwendung von Antibiotika: 61,9 %
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung: 50,8 %
- Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa: 71,4 %
- Pankreasinsuffizienz: 92,1 %.

#### 4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-136: 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 | | | |
| VX12-809-103 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde klinische Studien, 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 sind die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 jeweils als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

#### 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.*

Im Folgenden werden ausschließlich die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, die für einen indirekten Vergleich in Frage kommen, d.h. die Schnittmenge der verfügbaren Endpunkte der drei Studien VX14-661-106 (TEZ/IVA vs. PLA), VX12-809-103 und VX12-809-104 (jeweils LUM/IVA vs. PLA).

Tabelle 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| **Endpunkt** | **untersucht in Studie** | | |
|---|---|---|---|
| | **VX14-661-106** | **VX12-809-103** | **VX12-809-104** |
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 | ja | ja | ja |
| Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 | ja | ja | ja |
| Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 | ja | ja | ja |
| Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 | ja | ja | ja |
| Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | ja | ja | ja |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | ja | ja | ja |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | ja | ja | ja |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | ja | ja | ja |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen | ja | ja | ja |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen | ja | ja | ja |
| Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen | ja | ja | ja |
| Mortalität bis Woche 24 | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | ja | ja | ja |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit | ja | ja | ja |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen | ja | ja | ja |

#### 4.3.2.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – 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 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

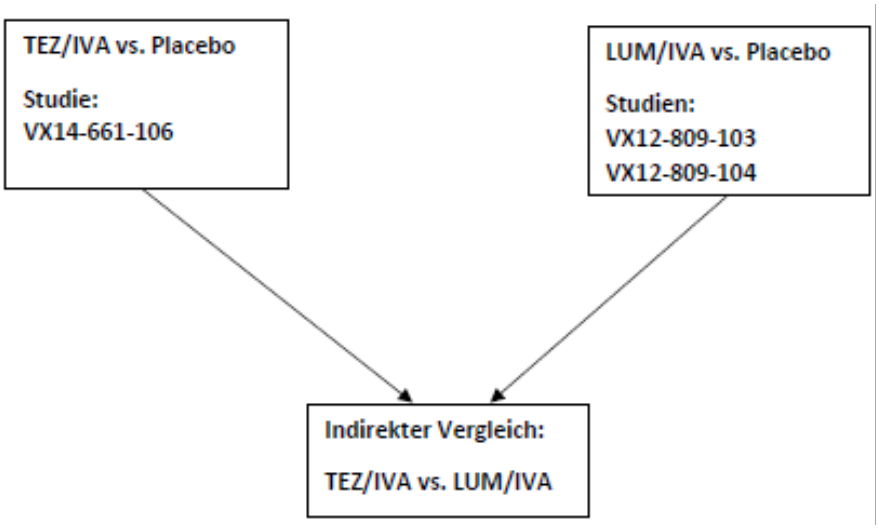



Abbildung 8: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

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

Tabelle 4-139: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | 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.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1$%) bezeichnet.<br>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des $FEV_1$% von Baseline zu Woche 24 dargestellt im Sinne eines gemittelten Gesamteffekts dieser beiden Zeitpunkte im Vergleich zu Baseline. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht und Screening-$FEV_1$% adjustiert.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12- | Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens ($FEV_1$) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden |

| | |
|---|---|
| 809-104 | beschriebenen Vorgaben.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1$%) bezeichnet.<br>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des $FEV_1$% von Baseline zu Woche 24 dargestellt im Sinne eines gemittelten Gesamteffekts dieser beiden Zeitpunkte im Vergleich zu Baseline. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht und Screening-$FEV_1$% adjustiert.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.1 |

*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 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%] Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **VX12-809-103** | | | | | | 2,41 |
| LUM/IVA | 180 | 60,48±14,29 | 167 | 61,98±14,95 | 1,58±7,60 | [0,84;3,97] |
| PLA | 181 | 60,45±13,22 | 176 | 59,98±13,97 | -0,67±6,95 | p=0,003 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 2,67 |
| LUM/IVA | 185 | 60,59±14,01 | 174 | 62,97±15,27 | 2,53±7,54 | [1,13;4,20] |
| PLA | 185 | 60,37±14,32 | 178 | 60,06±15,29 | -0,25±7,10 | p<0,001 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht und Screening $FEV_1$% adjustiert

Die $FEV_1$%-Werte steigen bis Woche 24 in beiden Studien im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm um durchschnittlich 1,6 bzw. 2,5 Prozentpunkte, im Placebo-Arm hingegen verschlechtern sich die Werte um -0,7 bzw. -0,3 Prozentpunkte. Die adjustierte mittlere Differenz der absoluten Änderungen zu Woche 24 von 2,4 bzw. 2,7 Prozentpunkten ist jeweils statistisch signifikant (p=0,003 bzw. p<0,001) zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für die mittlere adjustierte Änderung zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

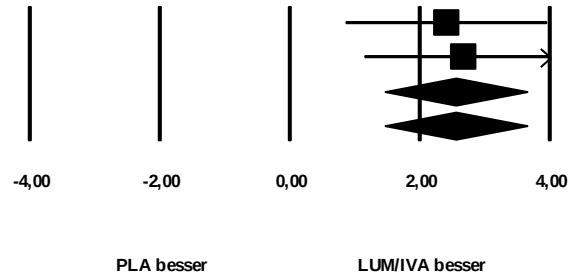
Tabelle 4-142: Meta-Analyse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **mittlere Änderung [%]<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 2,543 [1,451;3,634]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 2,543 [1,451;3,634]<br><0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Der Effektschätzer der Meta-Analyse liefert einen Therapieunterschied von 2,5 Prozentpunkten für die mittlere absolute Änderung zu Woche 24. Das Ergebnis ist

statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (p<0,001). Die grafische Darstellung des dazugehörigen Forest-Plots ist in der folgenden Abbildung gegeben.

| | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | FEV1 absolute change at week 24 | 2,410 | 0,851 | 3,969 | 0,002 |
| VX12-809-104 | total | FEV1 absolute change at week 24 | 2,670 | 1,140 | 4,200 | 0,001 |
| Fixed | | | 2,543 | 1,451 | 3,634 | 0,000 |
| Random | | | 2,543 | 1,451 | 3,634 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 9: Meta-Analyse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-143: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| | **Differenz der mittleren Änderung [%]<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 4,793 [3,581;6,004]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 2,543 [1,451;3,634]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 2,250 [0,619;3,880] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt eine mittlere Verbesserung um mehr als 2 % zugunsten von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

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 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-144: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

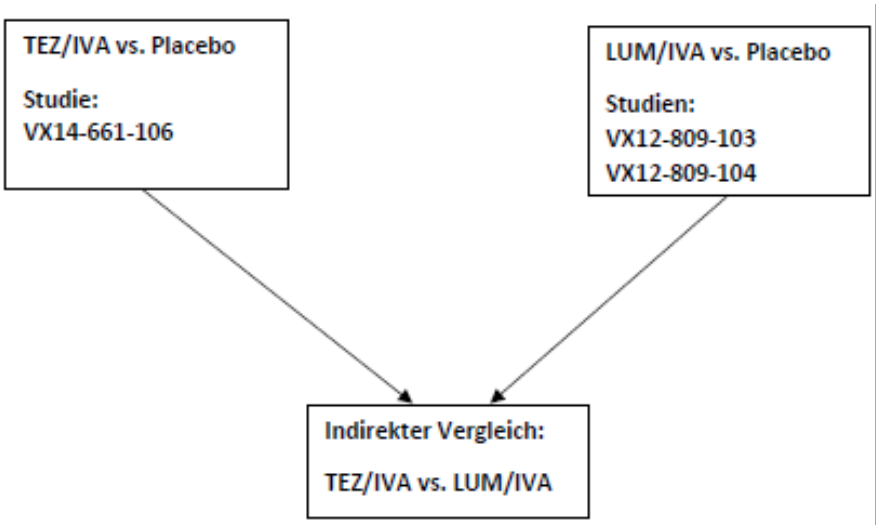



Abbildung 10: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

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

Tabelle 4-145: Operationalisierung von Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | 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.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1$%) bezeichnet.<br>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des $FEV_1$% von Baseline zu Woche 24 dargestellt im Sinne eines gemittelten Gesamteffekts dieser beiden Zeitpunkte im Vergleich zu Baseline, bezogen auf den Baseline-Wert. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht und Screening $FEV_1$% adjustiert.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12- | Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens ($FEV_1$) erfolgte zu jedem Studienbesuch |

| | |
|---|---|
| 809-104 | gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1$%) bezeichnet.<br>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des $FEV_1$% von Baseline zu Woche 24 dargestellt im Sinne eines gemittelten Gesamteffekts dieser beiden Zeitpunkte im Vergleich zu Baseline, bezogen auf den Baseline-Wert. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht und Screening $FEV_1$% adjustiert.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.2 |

*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 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%] Differenz [%] LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **VX12-809-103** | | | | | | 4,15 |
| LUM/IVA | 180 | 60,48±14,29 | 167 | 61,98±14,95 | 3,18±13,30 | [1,48;6,82] |
| PLA | 181 | 60,45±13,22 | 176 | 59,98±13,97 | -0,78±11,78 | p=0,002 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 4,70 |
| LUM/IVA | 185 | 60,59±14,01 | 174 | 62,97±15,27 | 4,84±13,03 | [1,96;7,44] |
| PLA | 185 | 60,37±14,32 | 178 | 60,06±15,29 | -0,04±13,15 | p<0,001 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht und Screening $FEV_1$% adjustiert

Die $FEV_1$%-Werte steigen bis Woche 24 im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm relativ zu Baseline um durchschnittlich 3,2 % bzw. um 4,8 %, im Placebo-Arm hingegen verschlechtern sich die Werte um -0,8 % bzw. um -0,04 %. Die adjustierte mittlere Differenz der relativen Änderungen zu Woche 24 von 4,2 % bzw. 4,7 % ist jeweils statistisch signifikant (p=0,002 bzw. p<0,001) zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für die mittlere adjustierte Änderung zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

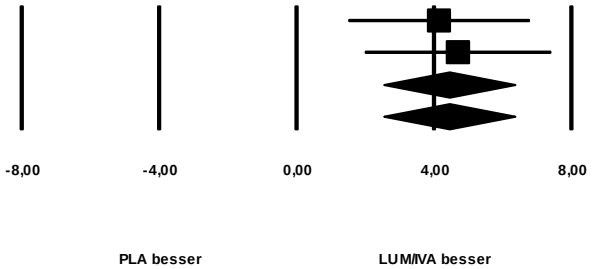
Tabelle 4-148: Meta-Analyse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **mittlere Änderung [%]<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 4,418 [2,512;6,323]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 4,418 [2,512;6,323]<br><0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Der Effektschätzer der Meta-Analyse liefert einen Therapieunterschied von 4,4 % für die mittlere relative Änderung zu Woche 24. Das Ergebnis ist statistisch signifikant zugunsten

von Lumacaftor/Ivacaftor (p<0,001). Die grafische Darstellung des dazugehörigen Forest-Plots ist in der folgenden Abbildung gegeben.

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | FEV1 relative change at week 24 | 4,150 | 1,490 | 6,810 | 0,002 |
| | VX12-809-104 | total | FEV1 relative change at week 24 | 4,700 | 1,970 | 7,430 | 0,001 |
| Fixed | | | | 4,418 | 2,512 | 6,323 | 0,000 |
| Random | | | | 4,418 | 2,512 | 6,323 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 11: Meta-Analyse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA

Tabelle 4-149: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| | **Differenz der mittleren Änderung [%]<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 7,978 [5,888;10,069]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 4,418 [2,512;6,323]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 3,560 [0,731;6,389] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt eine mittlere Verbesserung um 3,6 Prozentpunkte zugunsten von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlußregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.3 Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

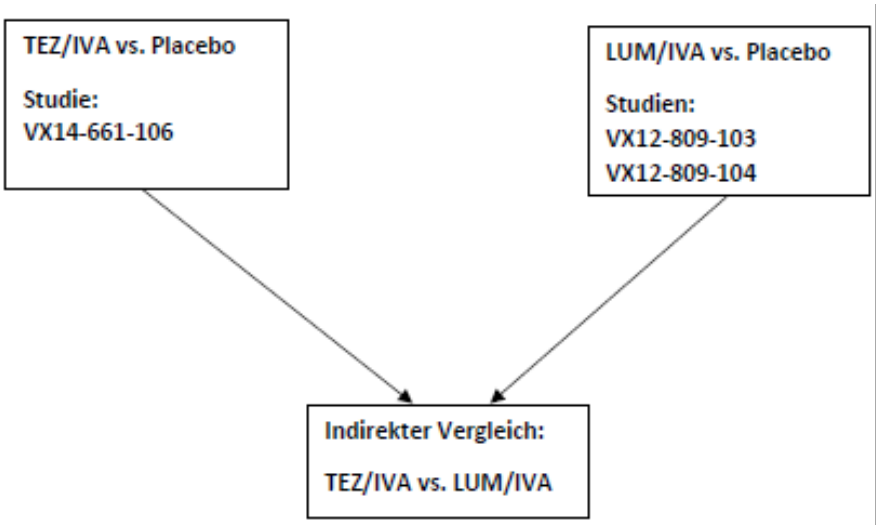



Abbildung 12: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

*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 Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | 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.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1$%) bezeichnet.<br>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 24 gegenüber Baseline verbessert hat. Folgende drei Schwellenwerte werden verwendet:<br>▪ < 3% vs. ≥ 3%<br>▪ < 5% vs. ≥ 5%<br>▪ < 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.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |

| | |
|---|---|
| VX12-809-104 | 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.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung an Tag1 und Tag 15 erfolgten (Patienten < 18 Jahre), sollten vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. Falls die Spirometrie an Tag 1 und/oder Tag 15 nach der Bronchodilatation durchgeführt wurde, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie ausgesetzt werden.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1$%) bezeichnet.<br>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 24 gegenüber Baseline verbessert hat. Folgende drei Schwellenwerte werden verwendet:<br>▪ < 3% vs. ≥ 3%<br>▪ < 5% vs. ≥ 5%<br>▪ < 10% vs. ≥ 10%<br>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.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |

| | |
|---|---|
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.3 |

*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 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Responder, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| **Schwellenwert: < 3% vs. ≥ 3%** | | | | | |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 60<br>(33,0) | 45<br>(24,5) | 1,35 [0,97;1,87], p=0,074<br>1,52 [0,96;2,40], p=0,073<br>8,5% [-0,7%;17,7%], p=0,071 |
| VX12-809-104 | 187 | 187 | 77<br>(41,2) | 47<br>(25,1) | 1,64 [1,21;2,21], p=0,001<br>2,09 [1,34;3,24], p=0,001<br>16,0% [6,6%;25,5%], p=0,001 |
| **Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%** | | | | | |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 44<br>(24,2) | 28<br>(15,2) | 1,59 [1,04;2,44], p=0,034<br>1,78 [1,05;3,01], p=0,032<br>9,0% [0,9%;17,1%], p=0,030 |
| VX12-809-104 | 187 | 187 | 62<br>(33,2) | 30<br>(16,0) | 2,07 [1,41;3,04], p<0,001<br>2,60 [1,58;4,26], p<0,001<br>17,1% [8,6%;25,7%], p<0,0001 |
| **Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%** | | | | | |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 21<br>(11,5) | 9<br>(4,9) | 2,36 [1,11;5,01], p=0,026<br>2,54 [1,13;5,70], p=0,024<br>6,7% [1,1%;12,2%], p=0,020 |
| VX12-809-104 | 187 | 187 | 25<br>(13,4) | 12<br>(6,4) | 2,08 [1,08;4,02], p=0,028<br>2,25 [1,09;4,63], p=0,027<br>7,0% [0,9%;13,0%], p=0,023 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Anmerkung: Die hier angegebenen Effektschätzer weichen ab von denjenigen, die im Studienbericht bzw. In den Zusatzanalysen dargestellt sind. Dies liegt daran, dass hier keine Adjustierung vorgenommen wurde.

Die Responderanalysen bezüglich unterschiedlicher Schwellenwerte der absoluten Verbesserung des $FEV_1$% (3 %, 5 % oder 10 %) zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt, jedoch für alle drei verwendeten Schwellenwerte statistisch signifikant (bezüglich Schwellenwert 3 % in der

Studie -104, ansonsten jeweils in beiden Studien). 33 % bzw. 41 % der Patienten unter Lumacaftor/Ivacaftor aus beiden Studien überschreiten eine Verbesserung des $FEV_1$% um mindestens 3 %, 24 % bzw. 33 % einen Schwellenwert von 5 % und 12 % bzw. 13 % aller Patienten verbessern sich absolut um mehr als 10 Prozentpunkte in der $FEV_1$% nach Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor.

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

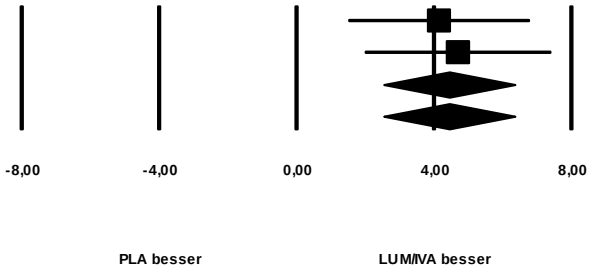
Tabelle 4-154: Meta-Analyse für Morbidität: Responderanalysen der abslouten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| **Schwellenwert: < 3% vs. ≥ 3%** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 1,50 [1,20;1,87]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 1,50 [1,20;1,87]<br><0,001 |
| **Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 1,84 [1,38;2,45]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 1,84 [1,38;2,45]<br><0,001 |
| **Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 2,20 [1,34;3,61]<br>0,002 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 2,20 [1,34;3,61]<br>0,002 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Ergebnisse der Meta-Analyse liefern für jeden der betrachteten Schwellenwerte jeweils statistisch signifikante Effektschätzer zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo. Die Stärke des Effekts – bezogen auf das relative Risiko – nimmt mit ansteigenden Schwellenwerten jeweils zu.

Es folgen anschließend die Abbildungen zu den Forest-Plots der dargestellten Meta-Analysen.

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | FEV1 relative change at week 24 | 4,150 | 1,490 | 6,810 | 0,002 |
| | VX12-809-104 | total | FEV1 relative change at week 24 | 4,700 | 1,970 | 7,430 | 0,001 |
| Fixed | | | | 4,418 | 2,512 | 6,323 | 0,000 |
| Random | | | | 4,418 | 2,512 | 6,323 | 0,000 |

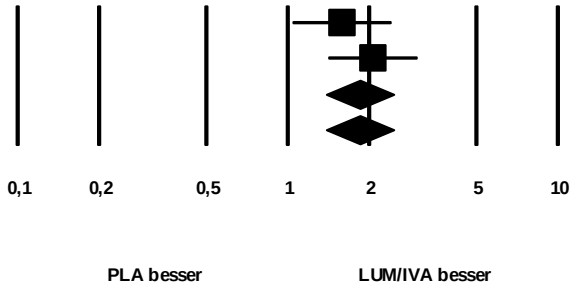



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 13: Meta-Analyse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – Schwellenwert: 3% aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

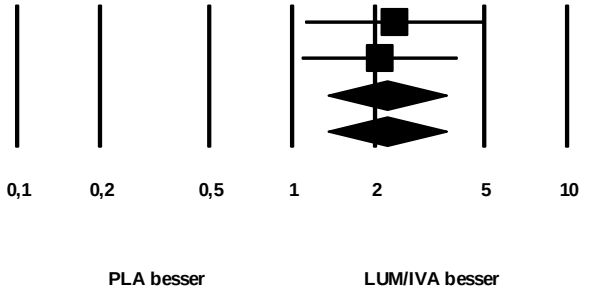
| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | FEV1% responder (abs. 5%) week 24 | 1,589 | 1,036 | 2,435 | 0,034 |
| VX12-809-104 | total | FEV1% responder (abs. 5%) week 24 | 2,067 | 1,405 | 3,040 | 0,000 |
| Fixed | | | 1,836 | 1,379 | 2,445 | 0,000 |
| Random | | | 1,836 | 1,379 | 2,445 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 14: Meta-Analyse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – Schwellenwert: 5% aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | FEV1% responder (abs. 10%) week 24 | 2,359 | 1,110 | 5,011 | 0,026 |
| VX12-809-104 | total | FEV1% responder (abs. 10%) week 24 | 2,083 | 1,079 | 4,022 | 0,029 |
| Fixed | | | 2,198 | 1,339 | 3,608 | 0,002 |
| Random | | | 2,198 | 1,339 | 3,608 | 0,002 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 15: Meta-Analyse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – Schwellenwert: 10% aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-155: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **Schwellenwert: < 3% vs. ≥ 3%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 2,49 [1,85;3,35] p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,50 [1,20;1,87] p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,66 [1,15;2,41] |
| **Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 2,63 [1,78;3,90] p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,84 [1,38;2,45] p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,43 [0,88;2,33] |
| **Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 8,85 [2,50;13,69] p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 2,20 [1,34;3,61] p=0,002 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 2,66 [0,99;7,12] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das relative Risiko des indirekten Vergleichs zeigt für alle drei Schwellenwerte jeweils einen numerischen Vorteil zugunsten von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA. Für den Schwellenwert von 3 % ist dieser Unterschied statistisch signifikant. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlußregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist jeweils gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten

Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.4 Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

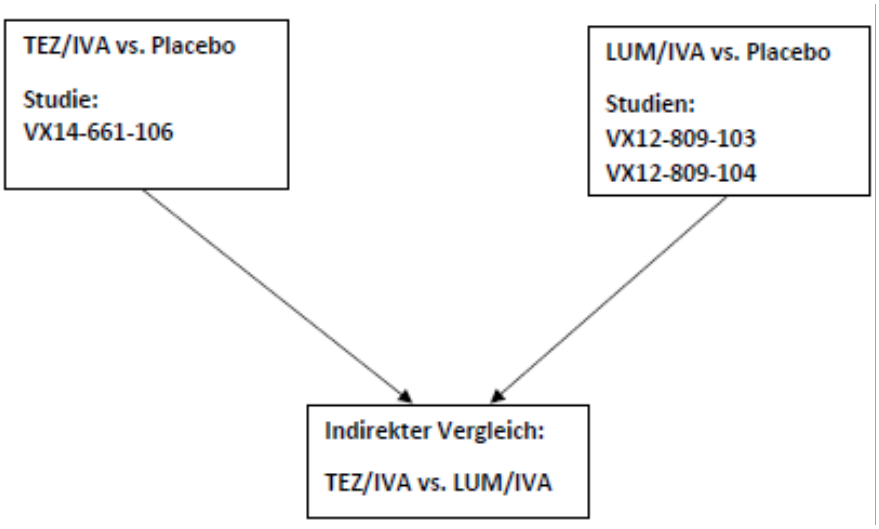



Abbildung 16: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24

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

Tabelle 4-157: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.<br>Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet:<br>$BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$<br>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline BMI adjustiert.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12-809-104 | Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.<br>Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet:<br>$BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$<br>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline BMI adjustiert.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.4 |

*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 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD [kg/m²]** | **N** | **Mittelwert ± SD [kg/m²]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [kg/m²]** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen [kg/m²] Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **VX12-809-103** | | | | | | 0,14 |
| LUM/IVA | 182 | 21,7±3,17 | 176 | 21,9±2,98 | 0,29±1,08 | [-0,07;0,34] |
| PLA | 184 | 21,0±2,96 | 184 | 21,2±2,83 | 0,19±0,98 | p=0,191 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 0,36 |
| LUM/IVA | 187 | 21,3±2,89 | 180 | 21,7±2,94 | 0,40±0,88 | [0,17;0,54] |
| PLA | 187 | 21,0±2,89 | 183 | 21,1±2,96 | 0,05±0,95 | p<0,001 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline BMI adjustiert

Im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm steigen die Werte des BMI in den beiden Studien im Durchschnitt bis Woche 24 um ca. 0,3 kg/m² bzw 0,4 kg/m² an, im Placebo-Arm ist der Anstieg mit 0,19 kg/m² bzw. 0,05 kg/m² deutlich geringer ausgeprägt. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei 0,14 kg/m² bzw. 0,36 kg/m² und letztere ist für die Studie VX12-809-104 statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer mäßige Heterogenität vor ($I^2$ = 66,9 %).

Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

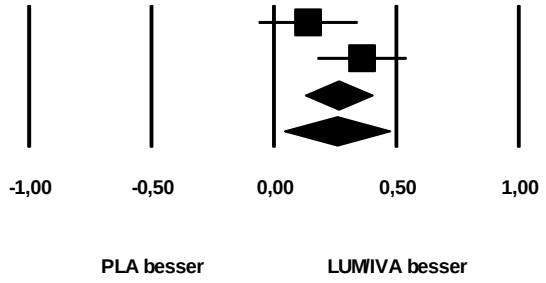
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-160: Meta-Analyse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **mittlere Änderung LUM/IVA vs. PLA [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 66,9% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,261 [0,124;0,398]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,255 [0,039;0,470]<br>0,021 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse liefert einen Therapieunterschied für die mittlere Änderung von 0,261, welcher statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor ist (p<0,001).

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | BMI week 24 | 0,140 | -0,064 | 0,344 | 0,179 |
| | VX12-809-104 | total | BMI week 24 | 0,360 | 0,176 | 0,544 | 0,000 |
| Fixed | | | | 0,261 | 0,124 | 0,398 | 0,000 |
| Random | | | | 0,255 | 0,039 | 0,470 | 0,021 |




**Heterogenität: I Quadrat = 66,9%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 17: Meta-Analyse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-161: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24

| | **Differenz der mittleren Änderung [kg/m²]<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,056 [-0,079;0,192]<br>p=0,413 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,261 [0,124;0,398]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,205 [-0,397;-0,012] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Die Verbesserung des BMI über 24 Wochen fällt unter TEZ/IVA geringer aus als unter LUM/IVA (jeweils versus Placebo). Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von LUM/IVA gegenüber TEZ/IVA. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlußregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist mäßig, es kann daher von einer angemessenen Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.5 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-162: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

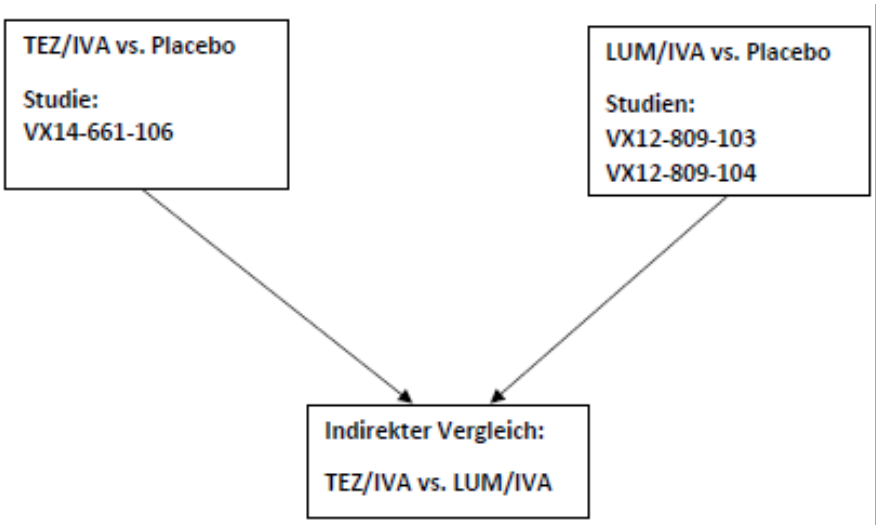



Abbildung 18: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Tabelle 4-163: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br>In diesem Abschnitt werden jeweils die Anteile der Patienten mit<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt<br>inklusive der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12-809-104 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br>In diesem Abschnitt werden jeweils die Anteile der Patienten mit<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt |

| | |
|---|---|
| | inklusive der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.5 |

*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 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| **jedwede pulmonale Exazerbation** | | | | | |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 55<br>(30,2) | 73<br>(39,7) | 0,76 [0,57;1,01], p=0,060<br>0,66 [0,43;1,02], p=0,059<br>-9,5% [-19,2%;0,3%], p=0,057 |
| VX12-809-104 | 187 | 187 | 54<br>(28,9) | 88<br>(47,1) | 0,61 [0,47;0,81], p<0,001<br>0,46 [0,30;0,70], p<0,001<br>-18,2% [-27,8%;-8,5%], p<0,001 |
| **pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe** | | | | | |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 28<br>(15,4) | 51<br>(27,7) | 0,56 [0,37;0,84], p=0,005<br>0,47 [0,28;0,79], p=0,005<br>-12,3% [-20,7%;-4,0%], p=0,004 |
| VX12-809-104 | 187 | 187 | 26<br>(13,9) | 64<br>(34,2) | 0,41 [0,27;0,61], p<0,001<br>0,31 [0,19;0,52], p<0,001<br>-20,3% [-28,7%;-11,9%], p<0,001 |
| **pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung** | | | | | |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 17<br>(9,3) | 39<br>(21,2) | 0,44 [0,26;0,75], p=0,003<br>0,38 [0,21;0,71], p=0,002<br>-11,9% [-19,1%;-4,6%], p=0,001 |
| VX12-809-104 | 187 | 187 | 20<br>(10,7) | 48<br>(25,7) | 0,42 [0,26;0,67], p<0,001<br>0,35 [0,20;0,61], p<0,001<br>-15,0% [-22,6%;-7,3%], p<0,001 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil der Patienten mit (jedweder) pulmonalen Exazerbation liegt für beide Studien jeweils im Lumacafor/Ivacaftor-Arm deutlich niedriger (30,2 % bzw. 28,9 %) als im Placebo-Arm (39,7 % bzw. 47,1 %). Für die Studie VX12-809-104 ist dieser Unterschied statistisch signifikant (p<0,001).
Bei Betrachtung der nicht in obiger Tabelle enthaltenen Anzahl von pulmonalen Exazerbationen (mehrere Exazerbationen bei einem Patienten möglich), ist der Unterschied

auch in Studie VX12-809-103 signifikant mit 73 Exazerbationen unter Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber 112 Exazerbationen unter Placebo (RR 0,66; p=0,0169).

Auch der Anteil der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikagabe erforderlich machen, ist deutlich höher unter Placebo (27,7 % bzw. 34,2 %) als unter Lumacaftor/Ivacaftor (15,4 % bzw. 13,9 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant in beiden Studien (p=0,005 bzw. p<0,001).

Bezüglich der pulmonalen Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung ist der Anteil der Patienten im Placebo-Arm mehr als doppelt so hoch wie im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm (21,2 % vs. 9,3 % bzw. 25,7 % vs. 10,7 %). Auch für diese Operationalisierung ist der Unterschied in beiden Studien statistisch signifikant (p=0,003 bzw. p<0,001).

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

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für die vorliegenden Endpunkte liegt für die Effektschätzer jeweils geringe Heterogenität vor ($I^2$ maximal 14,1 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

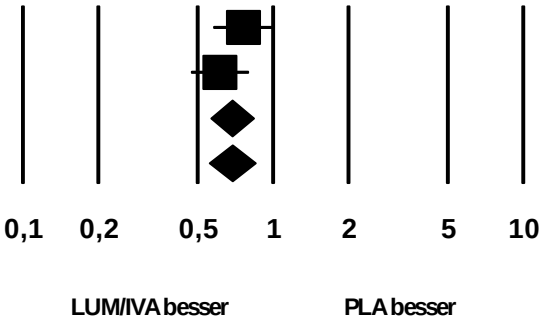
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-166: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| **jedwede Exazerbation** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 14,1% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,68 [0,56;0,83]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,68 [0,55;0,84]<br><0,001 |
| **pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 9,9% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,47 [0,36;0,63]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,47 [0,35;0,64]<br><0,001 |
| **pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,43 [0,30;0,61]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,43 [0,30;0,61]<br><0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse liefert für den Endpunkt jedweder Exazerbation ein relatives Risiko von 0,68 zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor, welches statistisch signifikant ist (p<0,001). Auch für die beiden Operationalisierungen der Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung und der Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe sind die Effekte statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (RR=0,43 mit p<0,001 bzw. RR=0,47 mit p<0,001). Die Effekte mit einem RR von kleiner 0,5 sind deutlich ausgeprägt, was insbesondere auch bei der Studiendauer von 24 Wochen ein gutes Resultat, darstellt und einen bedeutsamen therapeutischen Effekt abbildet.

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Exazerbationen | 0,762 | 0,574 | 1,012 | 0,060 |
| | VX12-809-104 | Exazerbationen | 0,614 | 0,468 | 0,805 | 0,000 |
| Fixed | | | 0,680 | 0,559 | 0,828 | 0,000 |
| Random | | | 0,681 | 0,551 | 0,841 | 0,000 |

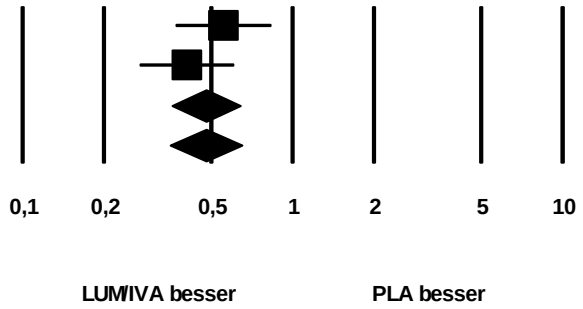



**Heterogenität: I Quadrat = 14,1%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 19: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

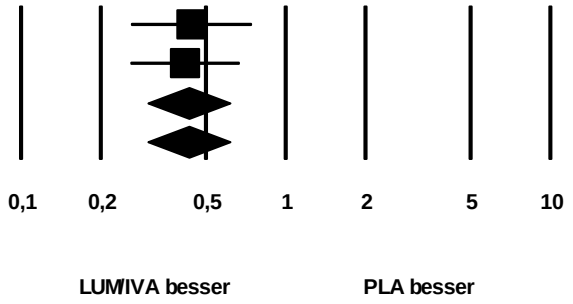
| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Exazerbationen i.v. Antibiotika | 0,555 | 0,367 | 0,839 | 0,005 |
| | VX12-809-104 | Exazerbationen i.v. Antibiotika | 0,406 | 0,270 | 0,611 | 0,000 |
| Fixed | | | 0,474 | 0,355 | 0,634 | 0,000 |
| Random | | | 0,474 | 0,349 | 0,644 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 9,9%**

Abbildung 20: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Exazerbationen Hospitalisierung | 0,441 | 0,259 | 0,750 | 0,003 |
| | VX12-809-104 | Exazerbationen Hospitalisierung | 0,417 | 0,258 | 0,674 | 0,000 |
| Fixed | | | 0,427 | 0,299 | 0,610 | 0,000 |
| Random | | | 0,427 | 0,299 | 0,610 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 21: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-167: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **jedwede pulmonale Exazerbation** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,73 [0,55;0,96] p=0,023 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,68 [0,56;0,83] p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,07 [0,76;1,50] |
| **pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,61 [0,41;0,91] p=0,016 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,47 [0,36;0,63] p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,29 [0,79;2,12] |
| **pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,81 [0,48;1,38] p=0,439 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,43 [0,30;0,61] p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,90 [1,003;3,60] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Die relativen Risiken der indirekten Vergleiche zeigen jeweils einen numerischen Vorteil zugunsten von LUM/IVA gegenüber TEZ/IVA. Für die Operationalisierung der pulmonalen Exazerbationen, die eine Hospitalisierung notwendig machten, ist der Unterschied statistisch signifikant; für die beiden anderen Operationalisierungen liegt jeweils keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist jeweils gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche

ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext für die Endpunkte „jedwede pulmonale Exazerbation“ und „Exazerbationen, die eine Behandlung mit i.v. Antibiotika erforderlich machen“ auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.6 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

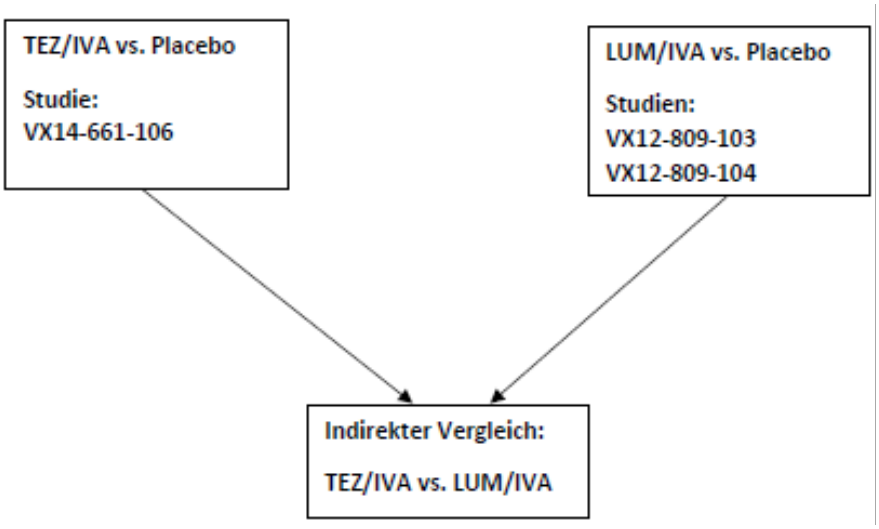



Abbildung 22: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Tabelle 4-169: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>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 (adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-FEV1%) sowie ein Kaplan-Meier Plot dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12-809-104 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>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 (adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-FEV1%) sowie ein Kaplan-Meier Plot dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14- | s. Abschnitt 4.3.1.3.6 |

| |
|---|
| 661-106 |

*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 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS

| **Studie** | **Behandlung** | **Anzahl der Patienten in der Analyse**<br><br>**N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis**<br><br>**N (%)** | **Hazard Ratio[a]**<br>**LUM/IVA vs. PLA**<br><br>**HR**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert** |
|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | PLA<br>LUM/IVA | 184<br>182 | 73 (39,7%)<br>55 (30,2%) | 0,680 [0,478;0,967]<br>p=0,032 |
| VX12-809-104 | PLA<br>LUM/IVA | 187<br>187 | 88 (47,1%)<br>54 (28,9%) | 0,539 [0,384;0,757]<br>p=0,0004 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

[a] Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-$FEV_1$%

Die Hazard Ratios sind für beide Studien statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (p=0,032 bzw. p=0,0004).

Die folgende Abbildung zeigt für beide Studien die Kaplan-Meier-Kurven pro Therapiearm bis zu Woche 24. Die gestrichelte Linie ist hierbei nicht von Relevanz, da diese den Verlauf unter der nicht zugelassenen Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor (600mg qd/250mg q12h) abbildet.

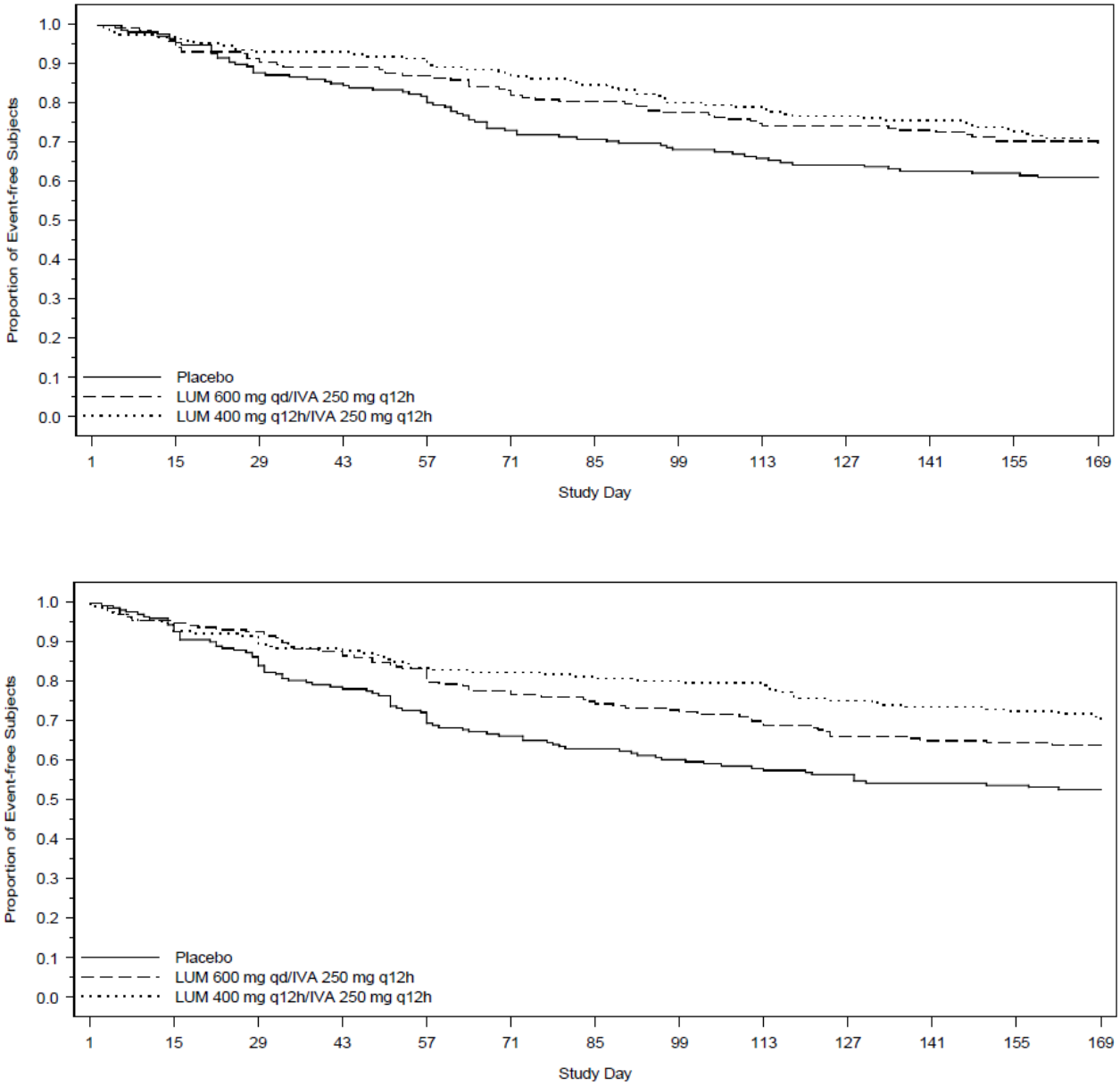



Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (oben: Studie VX12-809-103, unten: Studie VX12-809-104)

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

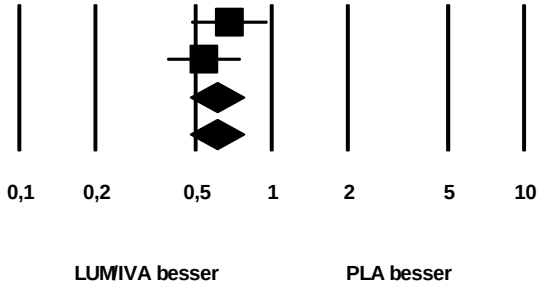
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-172: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Hazard Ratio<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,603 [0,472;0,770]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,603 [0,472;0,770]<br><0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Das Hazard Ratio der Meta-Analyse beträgt 0,603 und ist deutlich statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (p<0,001).

| | | | Hazard ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | any PE | 0,680 | 0,478 | 0,967 | 0,032 |
| VX12-809-104 | total | any PE | 0,539 | 0,384 | 0,757 | 0,000 |
| Fixed | | | 0,603 | 0,472 | 0,770 | 0,000 |
| Random | | | 0,603 | 0,472 | 0,770 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 24: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-173: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| | **Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,637 [0,459 - 0,884]<br>p=0,007 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,603 [0,472;0,770]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,057 [0,702;1,590] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Hazard Ratio zeigt keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Therapien. Es liegt keine statistische Signifikanz vor.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.7 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-174: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

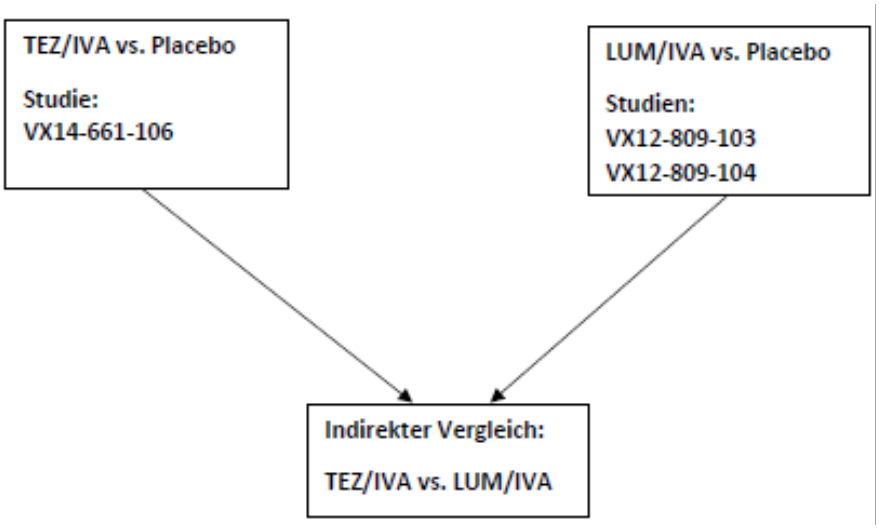



Abbildung 25: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Tabelle 4-175: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| VX12-809-103 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikabehandlung dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-FEV1%) sowie ein Kaplan-Meier Plot dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12-809-104 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikabehandlung dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-FEV1%) sowie ein Kaplan-Meier Plot dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14- | s. Abschnitt 4.3.1.3.7 |

| |
|---|
| 661-106 |

*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 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche - FAS

| **Studie** | **Behandlung** | **Anzahl der Patienten in der Analyse**<br><br>**N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis**<br><br>**N (%)** | **Hazard Ratio[a]**<br>**LUM/IVA vs. PLA**<br><br>**HR**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert** |
|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | PLA<br>LUM/IVA | 184<br>182 | 51 (27,7%)<br>28 (15,4%) | 0,501 [0,316;0,795]<br>p=0,003 |
| VX12-809-104 | PLA<br>LUM/IVA | 187<br>187 | 64 (34,2%)<br>26 (13,9%) | 0,337 [0,213;0,533]<br>p<0,0001 |

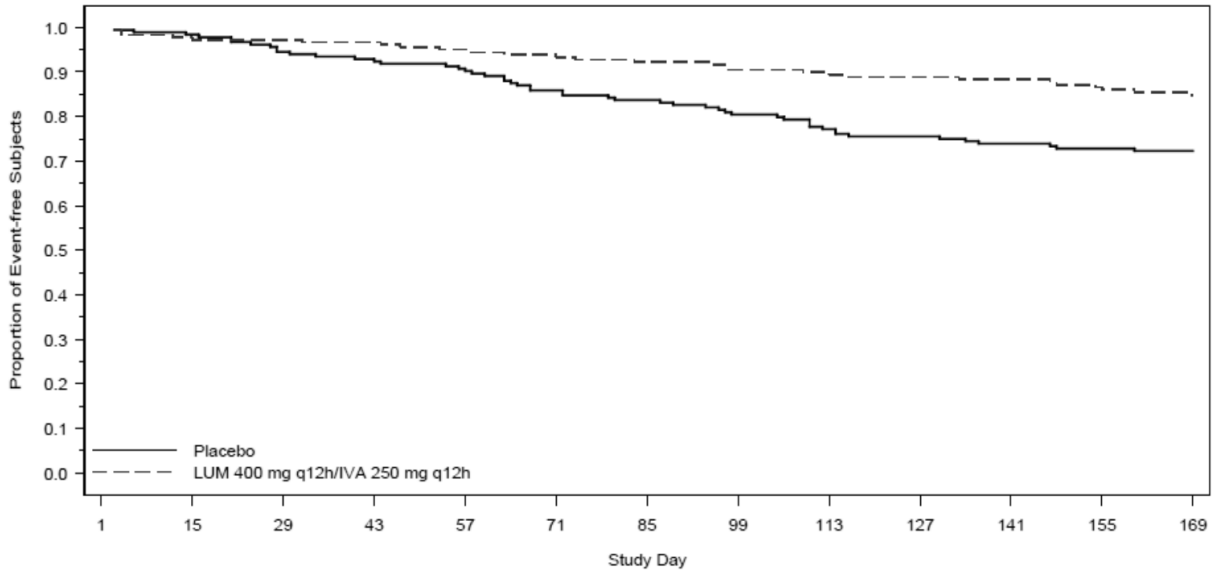
Quellen: Zusatzanalysen

Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

[a] Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-$FEV_1$%

Die Hazard Ratios sind für beide Studien statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (p=0,003 bzw. p<0,0001).

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



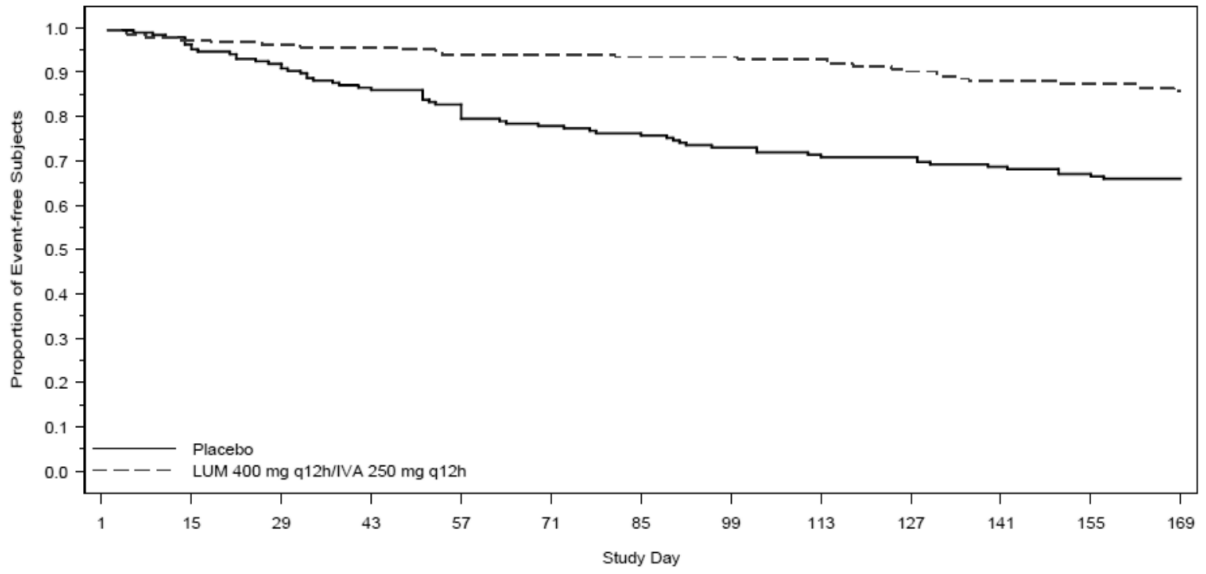




Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zur Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (oben: Studie VX12-809-103, unten: Studie VX12-809-104)

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 29,9 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

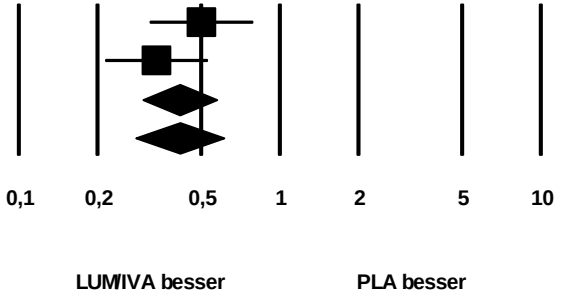
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-178: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Hazard Ratio<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 29,9% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,410 [0,296;0,568]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,411 [0,278;0,606]<br><0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Das Hazard Ratio der Meta-Analyse beträgt 0,410 und ist deutlich statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (p<0,001). Durch diese Effektstärke wird ein sehr ausgeprägter Behandlungseffekt unter Lumacaftor/Ivacaftor deutlich.

| | | | Hazard ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | PE IV antibiotics | 0,501 | 0,316 | 0,795 | 0,003 |
| VX12-809-104 | total | PE IV antibiotics | 0,337 | 0,213 | 0,533 | 0,000 |
| Fixed | | | 0,410 | 0,296 | 0,568 | 0,000 |
| Random | | | 0,411 | 0,278 | 0,606 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 29,9%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 27: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-179: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| | **Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,553 [0,357 - 0,857]<br>p=0,008 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,410 [0,296;0,568]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,349 [0,782;2,328] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Hazard Ratio zeigt keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Therapien. Es liegt keine statistische Signifikanz vor.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

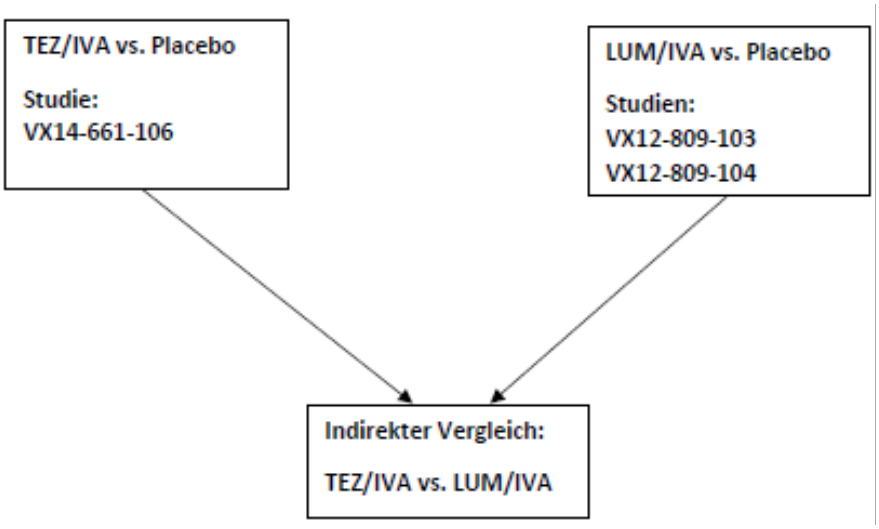



Abbildung 28: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Tabelle 4-181: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-FEV1%) sowie ein Kaplan-Meier Plot dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12-809-104 | 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:<br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-FEV1%) sowie ein Kaplan-Meier Plot dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14- | s. Abschnitt 4.3.1.3.8 |

| |
|---|
| 661-106 |

*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 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS

| **Studie** | **Behandlung** | **Anzahl der Patienten in der Analyse**<br><br>**N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis**<br><br>**N (%)** | **Hazard Ratio[a]**<br>**LUM/IVA vs. PLA**<br><br>**HR**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert** |
|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | PLA<br>LUM/IVA | 184<br>182 | 39 (21,2%)<br>17 (9,3%) | 0,399 [0,226;0,706]<br>p=0,002 |
| VX12-809-104 | PLA<br>LUM/IVA | 187<br>187 | 48 (25,7%)<br>20 (10,7%) | 0,365 [0,216;0,615]<br>p=0,0002 |

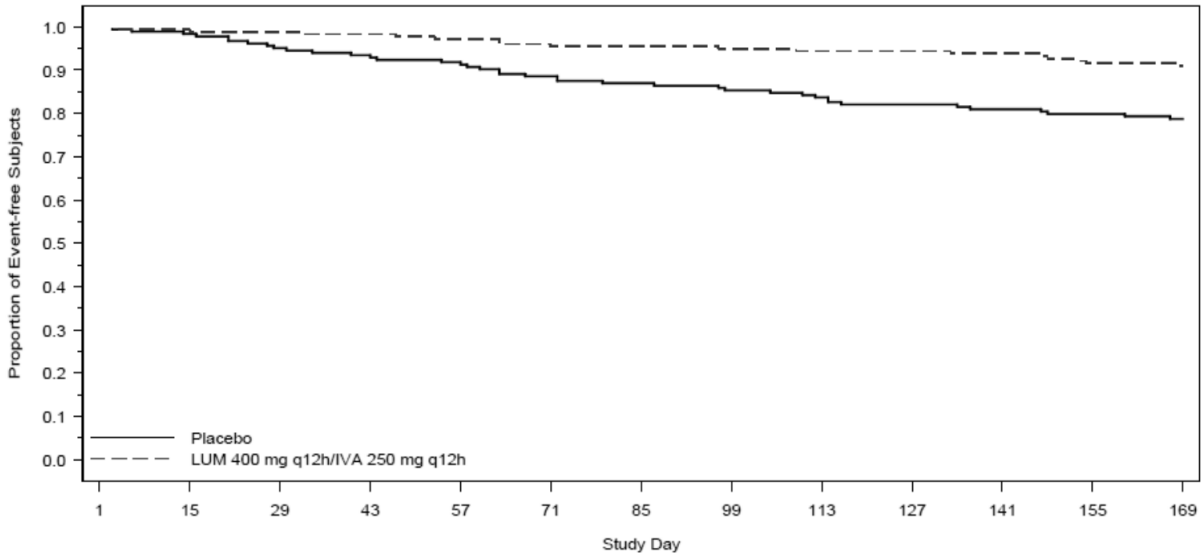
Quellen: Zusatzanalysen

Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

[a] Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht, Alter und Screening-$FEV_1$%

Die Hazard Ratios sind für beide Studien statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (p=0,002 bzw. p=0,0002).

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



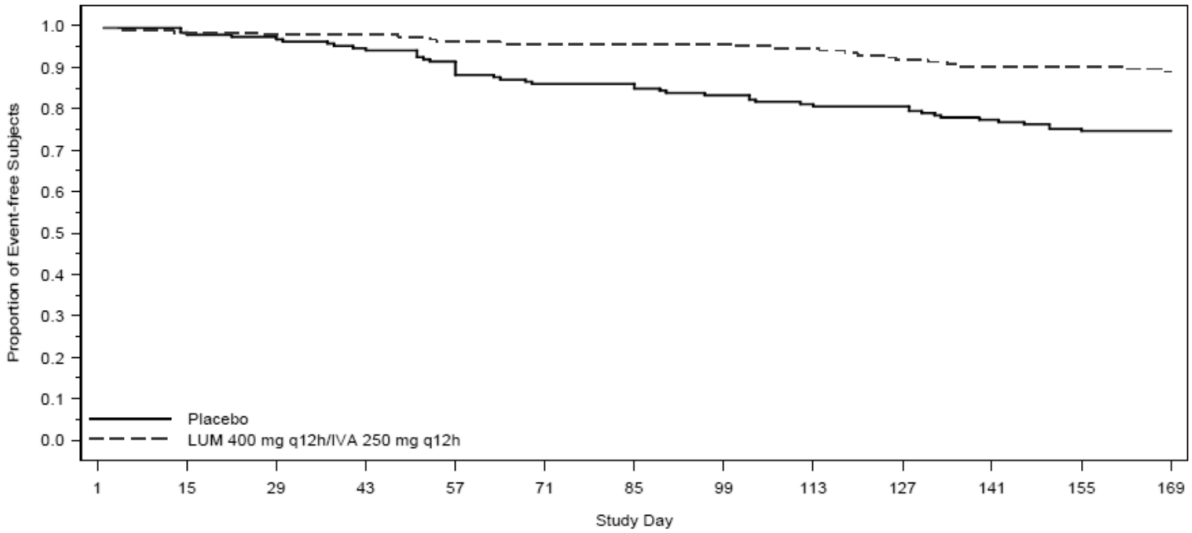




Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zur Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (oben: Studie VX12-809-103, unten: Studie VX12-809-104)

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

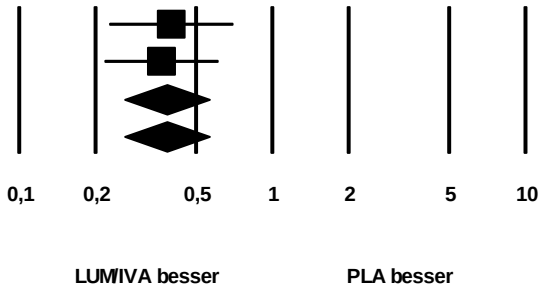
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-184: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Hazard Ratio<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,380 [0,259;0,559]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,380 [0,259;0,559]<br><0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Das Hazard Ratio der Meta-Analyse beträgt 0,380, ist statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (p<0,001) und beschreibt in seiner Größe einen sehr deutlichen Effekt.

| | | | Hazard ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | PE hospitalization | 0,399 | 0,226 | 0,705 | 0,002 |
| VX12-809-104 | total | PE hospitalization | 0,365 | 0,216 | 0,616 | 0,000 |
| Fixed | | | 0,380 | 0,259 | 0,559 | 0,000 |
| Random | | | 0,380 | 0,259 | 0,559 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 30: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-185: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

| | **Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,782 [0,447 - 1,367]<br>p=0,388 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,380 [0,259;0,559]<br><0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 2,057 [1,044;4,054] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Hazard Ratio zeigt einen Vorteil zugunsten von LUM/IVA gegenüber TEZ/IVA, der zudem statistisch signifikant ist. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.9 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-186: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

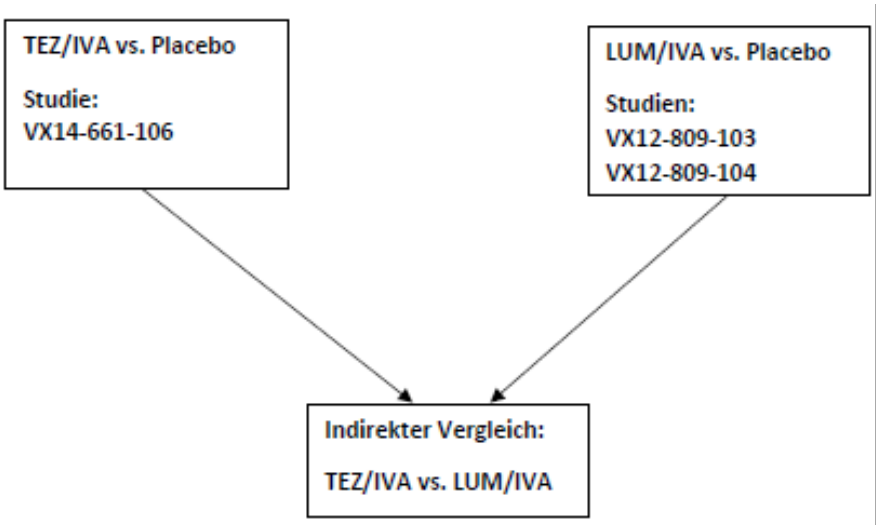



Abbildung 31: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen

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

Tabelle 4-187: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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.<br><br>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:<br><br>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale Symptome).<br><br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br><br>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 bzw. der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer werden anschließend in den nächsten Abschnitten beschrieben.<br><br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score.<br><br><u>Responderanalyse:</u><br><br>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem" im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (44). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12-809-104 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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.<br><br>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) |

| | |
|---|---|
| | abgefragt:<br><br>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale Symptome).<br><br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br><br>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 bzw. der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer werden anschließend in den nächsten Abschnitten beschrieben.<br><br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score.<br><br><u>Responderanalyse:</u><br><br>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (44). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.9 |

* 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 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom Patienten 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS

| **Studie** | **Arm** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen** |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittelwert ± SD** | **Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| VX12-809-103 | LUM/IVA | 181 | 69,29±17,42 | 173 | 71,05±18,54 | 1,60±16,92 | 1,51 [-1,58;4,61] p=0,355 |
| | PLA | 184 | 70,54±16,03 | 184 | 70,03±17,63 | -0,50±15,89 | |
| VX12-809-104 | LUM/IVA | 185 | 67,36±18,54 | 181 | 70,66±20,08 | 3,51±18,76 | 2,85 [-0,38;6,08] p=0,098 |
| | PLA | 187 | 67,05±18,39 | 185 | 67,67±19,22 | 0,71±17,06 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score adjustiert

Die Patienten im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm verbessern sich im Studienverlauf im Durchschnitt um 1,6 bzw. 3,5 Punkte, während im Placebo-Arm keine wesentliche Änderung zwischen Studienende und -anfang bzgl. der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R zu erkennen ist. Die aus dem MMRM geschätzte adjustierte Differenz der Änderungen zu Woche 24 von 1,5 bzw. 2,9 Punkten ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant.

Insgesamt liegt auf Einzelstudienebene kein statistisch signifikanter Unterschied der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R über 24 Wochen zwischen Lumacaftor/Ivacaftor und Placebo vor.

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Lebensqualität: Responderanalyse für die Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zu Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 85<br>(46,7) | 83<br>(45,1) | 1,04 [0,83;1,29], p=0,760<br>1,07 [0,71;1,61], p=0,760<br>1,6% [-8,6%;11,8%], p=0,760 |
| VX12-809-104 | 187 | 187 | 84<br>(44,9) | 76<br>(40,6) | 1,11 [0,87;1,40], p=0,404<br>1,19 [0,79;1,80], p=0,403<br>4,3% [-5,7%;14,3%], p=0,403 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil der Responder (Responder-Definition: Zunahme um mindestens 4 Punkte) liegt im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm nur um wenige Prozentpunkte höher als unter Placebo (46,7 % vs. 45,1 % bzw. 44,9 % vs. 40,6 %). Der Unterschied ist bei einem relativen Risiko von 1,04 (Studie VX12-809-103) bzw. 1,11 (Studie VX12-809-104) nicht statistisch signifikant (p=0,760 bzw. p=0,404).

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt (mittlere Änderung sowie Responderanalyse) liegt für die Effektschätzer jeweils geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

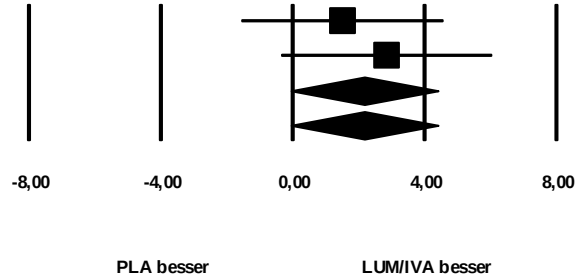
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-191: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche

| **mittlere Änderung** | |
|---|---|
| | **mittlere Änderung<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
| Heterogenität: $I^2 = 0\%$ | |
| Modell mit festen Effekten | 2,151 [-0,076;4,378]<br>0,058 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 2,151 [-0,076;4,378]<br>0,058 |
| **Responderanalyse** | |
| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
| Heterogenität: $I^2 = 0\%$ | |
| Modell mit festen Effekten | 1,07 [0,91;1,26]<br>0,426 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 1,07 [0,91;1,26]<br>0,426 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Differenz der adjustierten mittleren Änderungen zeigt einen Vorteil von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo, der nicht statistisch signifikant ist (p=0,058). Ebenso zeigt das Ergebnis der Responderanalyse in der Meta-Analyse einen statistisch nicht signifikanten Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor mit einem relativen Risiko von 1,07 (p=0,426).

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR respiratory week 24 | 1,510 | -1,574 | 4,594 | 0,337 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR respiratory week 24 | 2,850 | -0,369 | 6,069 | 0,083 |
| Fixed | | | | 2,151 | -0,076 | 4,378 | 0,058 |
| Random | | | | 2,151 | -0,076 | 4,378 | 0,058 |

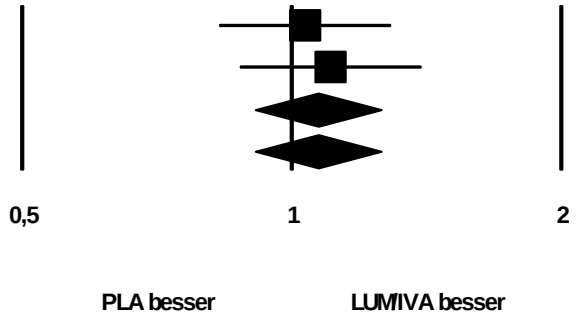



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 32: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | CFQ-R Atmungssystem Responder | 1,035 | 0,829 | 1,293 | 0,760 |
| VX12-809-104 | CFQ-R Atmungssystem Responder | 1,105 | 0,874 | 1,398 | 0,404 |
| Fixed | | 1,068 | 0,909 | 1,255 | 0,426 |
| Random | | 1,068 | 0,909 | 1,255 | 0,426 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 33: Meta-Analyse für Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zu Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-192: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen

| **mittlere Änderung** | |
|---|---|
| | **Differenz der mittleren Änderung**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert** |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 5,111 [3,202;7,020]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 2,151 [-0,076;4,378]<br>p=0,058 |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 2,960 [0,027;5,893] |
| **Responderanalyse** | |
| | **Relatives Risiko**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert** |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 1,44 [1,16;1,78]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,07 [0,91;1,26]<br>p=0,426 |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,34 [1,03;1,76] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Sowohl für die mittlere Änderung als auch für die Responderanalyse liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist jeweils gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.10 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-193: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

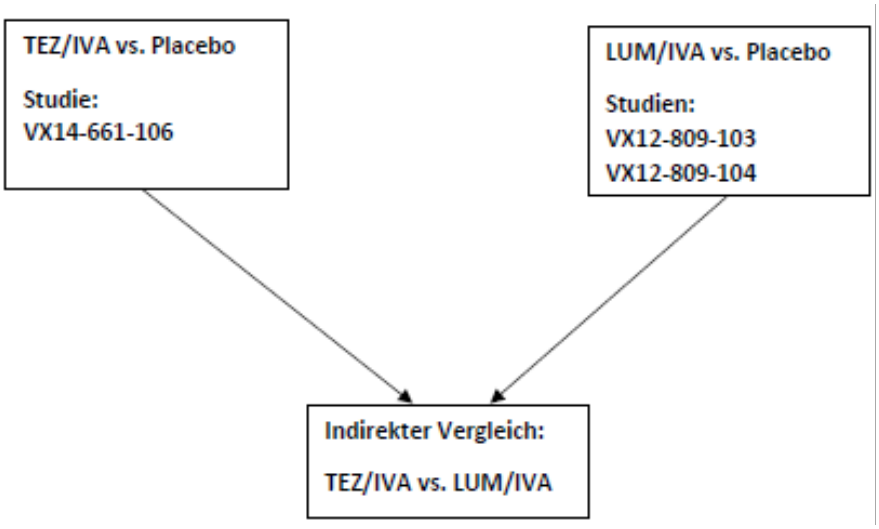



Abbildung 34: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

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

Tabelle 4-194: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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.<br><br>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:<br><br>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale Symptome).<br><br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br><br>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, die der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer im nächsten Abschnitt.<br><br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12-809-104 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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.<br><br>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:<br><br>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale |

| | |
|---|---|
| | Symptome).<br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br>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, die der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer im nächsten Abschnitt.<br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.10 |

* 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 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom Patienten 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br><br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br><br>**Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br><br>**Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **Domäne: körperliches Wohlbefinden** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 0,80 | 0,05 |
| LUM/IVA | 180 | 79,0±19,33 | 173 | 78,6±22,93 | -1,0±17,83 | [-2,59;4,18] | [-0,16;0,26] |
| PLA | 184 | 80,7±19,23 | 184 | 78,5±22,69 | -2,2±15,67 | p=0,644 | p=0,655 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 4,28 | 0,23 |
| LUM/IVA | 186 | 78,9±19,76 | 181 | 79,5±22,45 | 0,5±19,14 | [0,63;7,93] | [0,02;0,44] |
| PLA | 187 | 78,8±21,01 | 184 | 74,7±24,42 | -3,9±18,32 | p=0,022 | p=0,028 |
| **Domäne: Rollenfunktion** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 2,16 | 0,15 |
| LUM/IVA | 164 | 82,7±16,35 | 158 | 84,1±16,13 | 0,7±13,28 | [-0,72;5,04] | [-0,07;0,37] |
| PLA | 166 | 84,7±17,50 | 166 | 82,9±20,16 | -1,8±14,06 | p=0,140 | p=0,171 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 3,08 | 0,18 |
| LUM/IVA | 171 | 83,9±15,70 | 168 | 84,7±17,20 | 0,7±17,63 | [-0,29;6,44] | [-0,03;0,40] |
| PLA | 168 | 84,0±17,76 | 166 | 81,5±20,38 | -2,6±15,96 | p=0,073 | p=0,095 |
| **Domäne: Vitalität** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 1,04 | 0,06 |
| LUM/IVA | 163 | 64,8±17,55 | 159 | 63,8±20,11 | -1,2±16,81 | [-2,37;4,45] | [-0,16;0,28] |
| PLA | 166 | 64,6±16,48 | 166 | 62,2±18,98 | -2,4±15,69 | p=0,550 | p=0,582 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 2,86 | 0,16 |
| LUM/IVA | 172 | 63,6±18,05 | 168 | 64,2±20,70 | 0,7±18,75 | [-0,68;6,39] | [-0,06;0,37] |
| PLA | 168 | 62,7±17,09 | 165 | 60,8±18,19 | -1,9±16,85 | p=0,113 | p=0,151 |
| **Domäne: Gefühlslage** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 0,79 | 0,07 |
| LUM/IVA | 180 | 81,3±16,09 | 173 | 82,8±15,19 | 1,5±13,41 | [-1,59;3,17] | [-0,14;0,28] |
| PLA | 184 | 81,3±15,02 | 184 | 81,9±15,82 | 0,6±11,89 | p=0,514 | p=0,528 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 3,21 | 0,27 |
| LUM/IVA | 186 | 82,9±14,92 | 181 | 85,0±14,76 | 2,0±12,97 | [0,88;5,54] | [0,06;0,48] |
| PLA | 187 | 82,1±15,66 | 184 | 80,8±16,63 | -1,2±11,30 | p=0,007 | p=0,010 |
| **Domäne: soziale Einschränkungen** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -0,30 | -0,02 |
| LUM/IVA | 182 | 74,0±16,54 | 173 | 72,3±18,13 | -1,7±12,72 | [-2,86;2,27] | [-0,23;0,18] |
| PLA | 184 | 73,3±17,17 | 184 | 71,9±17,55 | -1,4±13,45 | p=0,821 | p=0,827 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 1,40 | 0,10 |
| LUM/IVA | 186 | 74,5±16,42 | 181 | 73,0±18,22 | -1,4±14,50 | [-1,28;4,08] | [-0,10;0,31] |
| PLA | 187 | 73,3±16,71 | 185 | 70,5±17,39 | -2,7±13,64 | p=0,306 | p=0,330 |
| **Domäne: Körperbild** | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **VX12-809-103** | | | | | | -0,56 | -0,03 |
| LUM/IVA | 182 | 77,9±21,89 | 173 | 79,9±21,98 | 2,1±16,97 | [-3,75;2,64] | [-0,24;0,17] |
| PLA | 184 | 76,9±22,66 | 184 | 79,8±21,76 | 2,9±16,89 | p=0,732 | p=0,742 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 2,10 | 0,13 |
| LUM/IVA | 186 | 78,3±21,07 | 181 | 80,4±21,73 | 1,5±15,39 | [-1,18;5,38] | [-0,08;0,33] |
| PLA | 187 | 77,1±22,47 | 185 | 76,8±22,37 | -0,3±18,83 | p=0,209 | p=0,229 |
| **Domäne: Essstörungen** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 0,90 | 0,07 |
| LUM/IVA | 181 | 90,9±15,70 | 173 | 91,3±14,89 | 0,4±15,66 | [-1,67;3,47] | [-0,14;0,28] |
| PLA | 184 | 92,6±15,20 | 183 | 91,6±16,00 | -1,0±12,02 | p=0,492 | p=0,509 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 1,69 | 0,11 |
| LUM/IVA | 186 | 93,0±13,89 | 181 | 91,3±16,74 | -1,7±14,11 | [-1,28;4,65] | [-0,09;0,32] |
| PLA | 187 | 91,3±16,40 | 185 | 88,3±18,67 | -2,9±16,34 | p=0,263 | p=0,286 |
| **Domäne: Therapiebelastung** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 1,12 | 0,08 |
| LUM/IVA | 182 | 57,7±19,90 | 173 | 61,2±18,75 | 3,4±13,53 | [-1,58;3,81] | [-0,13;0,29] |
| PLA | 184 | 57,9±18,02 | 184 | 60,2±19,94 | 2,3±14,03 | p=0,416 | p=0,435 |
| **VX12-809-104** | | | | | | -0,19 | -0,01 |
| LUM/IVA | 186 | 57,9±21,25 | 181 | 60,4±20,54 | 2,6±18,28 | [-3,48;3,10] | [-0,22;0,19] |
| PLA | 187 | 57,1±20,15 | 185 | 59,9±20,44 | 3,1±17,84 | p=0,909 | p=0,914 |
| **Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 2,32 | 0,13 |
| LUM/IVA | 165 | 64,6±20,79 | 159 | 66,1±21,75 | 1,1±18,62 | [-1,19;5,83] | [-0,08;0,35] |
| PLA | 166 | 69,4±19,70 | 166 | 66,7±21,51 | -2,7±15,52 | p=0,195 | p=0,228 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 2,40 | 0,14 |
| LUM/IVA | 172 | 66,0±20,49 | 168 | 66,8±21,34 | 0,7±16,95 | [-0,84;5,63] | [-0,07;0,36] |
| PLA | 168 | 65,5±20,79 | 166 | 63,7±19,56 | -1,7±15,78 | p=0,146 | p=0,189 |
| **Domäne: Gewichtsprobleme** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -0,50 | -0,02 |
| LUM/IVA | 164 | 77,9±33,49 | 159 | 77,4±32,12 | 0,2±28,02 | [-5,69;4,69] | [-0,24;0,20] |
| PLA | 165 | 73,9±33,56 | 166 | 75,5±29,86 | 1,6±27,74 | p=0,850 | p=0,861 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 4,86 | 0,18 |
| LUM/IVA | 171 | 73,9±34,21 | 168 | 77,6±30,19 | 3,6±28,43 | [-0,47;10,19] | [-0,03;0,40] |
| PLA | 168 | 74,8±32,33 | 166 | 73,3±32,26 | -1,6±27,65 | p=0,074 | p=0,100 |
| **Domäne: gastrointestinale Symptome** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -1,05 | -0,07 |
| LUM/IVA | 181 | 82,0±16,07 | 172 | 81,3±19,20 | -0,2±16,58 | [-4,20;2,09] | [-0,28;0,14] |
| PLA | 184 | 84,0±16,62 | 184 | 83,8±16,42 | -0,2±16,23 | p=0,511 | p=0,527 |
| **VX12-809-104** | | | | | | -1,65 | -0,10 |
| LUM/IVA | 185 | 82,8±19,28 | 181 | 81,7±19,51 | -1,2±15,04 | [-4,72;1,43] | [-0,31;0,10] |
| PLA | 187 | 82,3±19,22 | 185 | 82,8±17,90 | 0,6±18,41 | p=0,293 | p=0,319 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score adjustiert

Die Änderungen zwischen Baseline und Woche 24 liegen sowohl für Lumacaftor/Ivacaftor als auch für Placebo insgesamt bei nur wenigen Punkten der einzelnen Domänen. Dabei zeigt sich unter Lumacaftor/Ivacaftor in 15 von 22 Einzelstudienergebnissen eine Zunahme des mittleren Punktwerts von Baseline zu Woche 24, unter Placebo dagegen nur bei 6 von 22.

Statistisch signifikante Unterschiede liegen für die beiden Domänen „körperliches Wohlbefinden“ (p=0,022) und „Gefühlslage“ (p=0,007) jeweils zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor für die Studie -104 vor. Alle anderen beobachteten Differenzen sind 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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für die vorliegenden Endpunkte (d.h. die elf Domänen) liegt für die Effektschätzer maximal geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 % bis 43,0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Hedges‘ g der adjustierten mittleren Änderungen zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

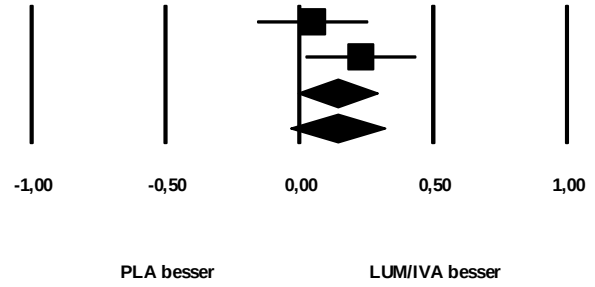
Tabelle 4-197: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Hedges' g<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| **körperliches Wohlbefinden** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 29,6% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,140 [-0,008;0,288]<br>0,064 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,140 [-0,036;0,316]<br>0,120 |
| **Rollenfunktion** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,165 [0,012;0,319]<br>0,034 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,165 [0,012;0,319]<br>0,034 |
| **Vitalität** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,111 [-0,042;0,264]<br>0,155 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,111 [-0,042;0,264]<br>0,155 |
| **Gefühlslage** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 43,0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,170 [0,022;0,318]<br>0,024 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,170 [-0,026;0,366]<br>0,089 |
| **soziale Einschränkungen** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,040 [-0,104;0,184]<br>0,587 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,040 [-0,104;0,184]<br>0,587 |
| **Körperbild** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 15,1% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,050 [-0,094;0,194]<br>0,498 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,050 [-0,107;0,207]<br>0,532 |
| **Essstörungen** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,090 [-0,056;0,237]<br>0,225 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,090 [-0,056;0,237]<br>0,225 |
| **Therapiebelastung** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,034 [-0,112;0,180] |

| | |
|---|---|
| | 0,649 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,034 [-0,112;0,180]<br>0,649 |
| **subjektive Gesundheitseinschätzung** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,135 [-0,016;0,286]<br>0,081 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,135 [-0,016;0,286]<br>0,081 |
| **Gewichtsprobleme** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 38,9 % | |
| Modell mit festen Effekten | 0,082 [-0,071;0,235]<br>0,292 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,081 [-0,115;0,277]<br>0,416 |
| **gastrointestinale Symptome** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | -0,085 [-0,232;0,061]<br>0,252 |
| Modell mit zufälligen Effekten | -0,085 [-0,232;0,061]<br>0,252 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen für zehn der elf Domänen einen Vorteil zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo. Im Falle der „Rollenfunktion“ ist der Unterschied zudem statistisch signifikant (p=0,034).

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR physical week 24 | 0,050 | -0,159 | 0,259 | 0,640 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR physical week 24 | 0,230 | 0,021 | 0,439 | 0,031 |
| Fixed | | | | 0,140 | -0,008 | 0,288 | 0,064 |
| Random | | | | 0,140 | -0,036 | 0,316 | 0,120 |

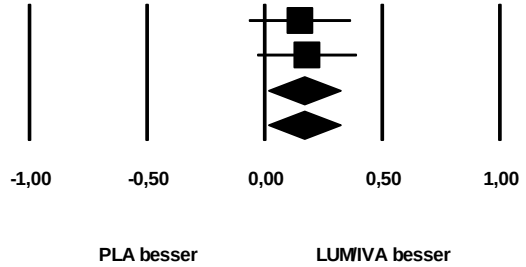



**Heterogenität: I Quadrat = 29,6%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 35: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – körperliches Wohlbefinden aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR role week 24 | 0,150 | -0,069 | 0,369 | 0,180 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR role week 24 | 0,180 | -0,034 | 0,394 | 0,100 |
| Fixed | | | | 0,165 | 0,012 | 0,319 | 0,034 |
| Random | | | | 0,165 | 0,012 | 0,319 | 0,034 |

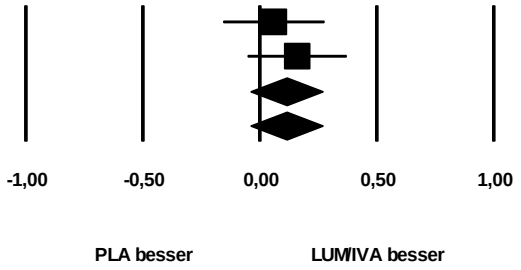



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 36: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Rollenfunktion aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | CFQR vitality week 24 | 0,060 | -0,159 | 0,279 | 0,592 |
| VX12-809-104 | total | CFQR vitality week 24 | 0,160 | -0,054 | 0,374 | 0,143 |
| Fixed | | | 0,111 | -0,042 | 0,264 | 0,155 |
| Random | | | 0,111 | -0,042 | 0,264 | 0,155 |

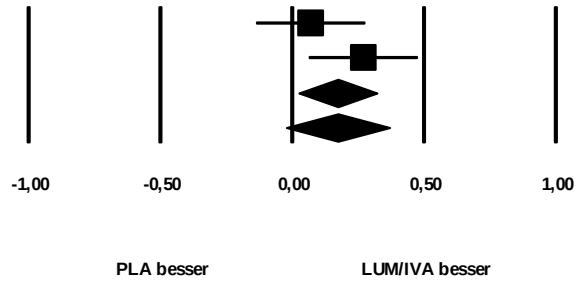



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 37: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Vitalität aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR emotion week 24 | 0,070 | -0,139 | 0,279 | 0,512 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR emotion week 24 | 0,270 | 0,061 | 0,479 | 0,011 |
| Fixed | | | | 0,170 | 0,022 | 0,318 | 0,024 |
| Random | | | | 0,170 | -0,026 | 0,366 | 0,089 |

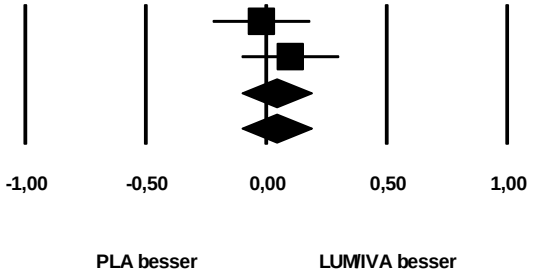



**Heterogenität: I Quadrat = 43,0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 38: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Gefühlslage aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR social week 24 | -0,020 | -0,224 | 0,184 | 0,848 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR social week 24 | 0,100 | -0,104 | 0,304 | 0,337 |
| Fixed | | | | 0,040 | -0,104 | 0,184 | 0,587 |
| Random | | | | 0,040 | -0,104 | 0,184 | 0,587 |

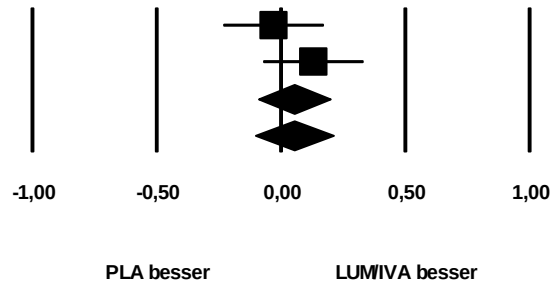



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 39: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – soziale Einschränkungen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR body week 24 | -0,030 | -0,234 | 0,174 | 0,773 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR body week 24 | 0,130 | -0,074 | 0,334 | 0,212 |
| Fixed | | | | 0,050 | -0,094 | 0,194 | 0,498 |
| Random | | | | 0,050 | -0,107 | 0,207 | 0,532 |

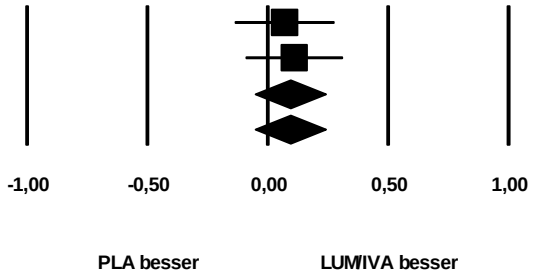



**Heterogenität: I Quadrat = 15,1%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 40: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Körperbild aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | CFQR eat week 24 | 0,070 | -0,139 | 0,279 | 0,512 |
| VX12-809-104 | total | CFQR eat week 24 | 0,110 | -0,094 | 0,314 | 0,291 |
| Fixed | | | 0,090 | -0,056 | 0,237 | 0,225 |
| Random | | | 0,090 | -0,056 | 0,237 | 0,225 |

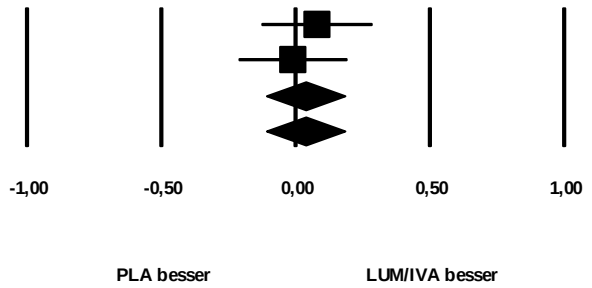



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 41: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Essstörungen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR tmt burden week 24 | 0,080 | -0,129 | 0,289 | 0,454 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR tmt burden week 24 | -0,010 | -0,214 | 0,194 | 0,924 |
| Fixed | | | | 0,034 | -0,112 | 0,180 | 0,649 |
| Random | | | | 0,034 | -0,112 | 0,180 | 0,649 |

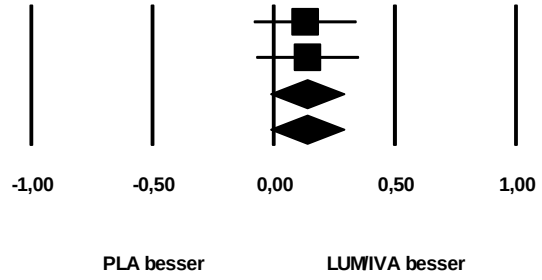



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 42: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Therapiebelastung aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | CFQR health week 24 | 0,130 | -0,084 | 0,344 | 0,234 |
| VX12-809-104 | total | CFQR health week 24 | 0,140 | -0,074 | 0,354 | 0,200 |
| Fixed | | | 0,135 | -0,016 | 0,286 | 0,081 |
| Random | | | 0,135 | -0,016 | 0,286 | 0,081 |

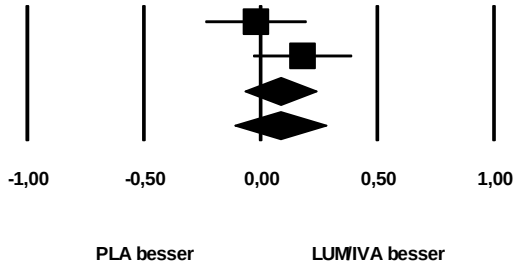



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 43: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – subjektive Gesundheitseinschätzung aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR weight week 24 | -0,020 | -0,239 | 0,199 | 0,858 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR weight week 24 | 0,180 | -0,034 | 0,394 | 0,100 |
| Fixed | | | | 0,082 | -0,071 | 0,235 | 0,292 |
| Random | | | | 0,081 | -0,115 | 0,277 | 0,416 |




**Heterogenität: I Quadrat = 38,9%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 44: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – Gewichtsprobleme aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| Model | Study name | Subgroup within study | Outcome | Statistics for each study | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
| | VX12-809-103 | total | CFQR digestion week 24 | -0,070 | -0,279 | 0,139 | 0,512 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR digestion week 24 | -0,100 | -0,304 | 0,104 | 0,337 |
| Fixed | | | | -0,085 | -0,232 | 0,061 | 0,252 |
| Random | | | | -0,085 | -0,232 | 0,061 | 0,252 |

**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 45: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – gastrointestinale Symptome aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-198: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

| | **Hedges' g [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **Domäne: körperliches Wohlbefinden** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,311 [0,134;0,487] p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,140 [-0,008;0,288] p=0,064 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,171 [-0,060;0,401] |
| **Domäne: Rollenfunktion** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,127 [-0,058;0,312] p=0,177 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,165 [0,012;0,319] p=0,034 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,038 [-0,278;0,202] |
| **Domäne: Vitalität** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,159 [-0,026;0,343] p=0,092 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,111 [-0,042;0,264] p=0,155 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,048 [-0,192;0,287] |
| **Domäne: Gefühlslage** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,059 [-0,116;0,234] p=0,510 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,170 [0,022;0,318] p=0,024 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,111 [-0,341;0,118] |
| **Domäne: soziale Einschränkungen** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,163 [-0,012;0,339] p=0,068 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,040 [-0,104;0,184] 0,587 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,123 [-0,104;0,350] |
| **Domäne: Körperbild** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,046 [-0,221;0,130] p=0,610 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,050 [-0,094;0,194] p=0,498 |

| | |
|---|---|
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,096 [-0,322;0,131] |
| **Domäne: Essstörungen** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,103 [-0,072;0,278]<br>p=0,249 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,090 [-0,056;0,237]<br>p=0,225 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,013 [-0,215;0,241] |
| **Domäne: Therapiebelastung** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,311 [0,135;0,487]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,034 [-0,112;0,180]<br>p=0,649 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,277 [0,048;0,506] |
| **Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,237 [0,052;0,422]<br>p=0,012 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,135 [-0,016;0,286]<br>p=0,081 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,102 [-0,138;0,341] |
| **Domäne: Gewichtsprobleme** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,023 [-0,162;0,207]<br>p=0,810 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,082 [-0,071;0,235]<br>p=0,292 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,060 [-0,299;0,180] |
| **Domäne: gastrointestinale Symptome** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,009 [-0,184;0,166]<br>p=0,919 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,085 [-0,232;0,061]<br>p=0,252 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,076 [-0,152;0,304] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die meisten Domänen liegt kaum ein Unterschied zwischen den beiden Therapien vor. Lediglich für die Domäne „Therapiebelastung“ zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA. Es

ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist jeweils gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.11 Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-199: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

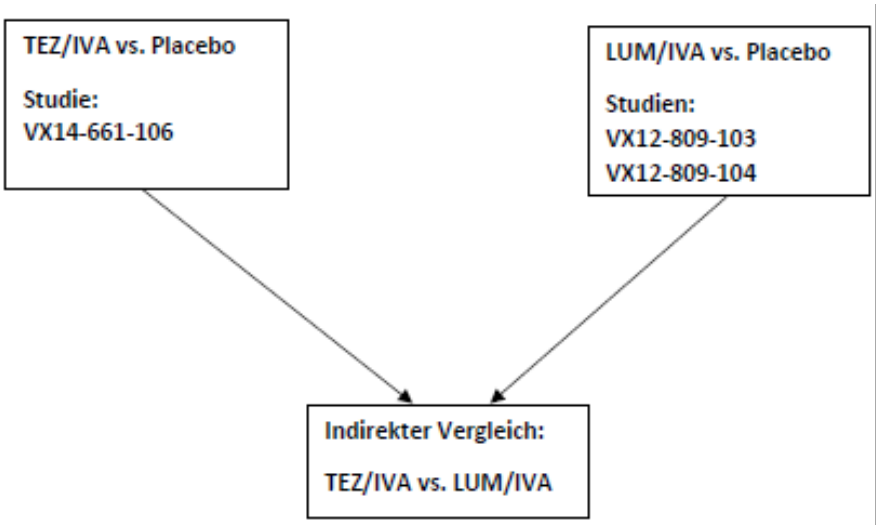



Abbildung 46: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen

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

Tabelle 4-200: Operationalisierung von Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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.<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer dargestellt.<br><br>Anhand des Fragebogens für die Eltern/Betreuer für die Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren wurden 11 Domänen abgefragt:<br><br>8 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).<br><br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br><br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX12-809-104 | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br><br>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24 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.<br><br>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer dargestellt.<br><br>Anhand des Fragebogens für die Eltern/Betreuer für die Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren wurden 11 Domänen abgefragt:<br><br>8 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und<br><br>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).<br><br>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer |

| | |
|---|---|
| | besseren Lebensqualität/Symptomatik.<br>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS). |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.11 |

* 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 4-201: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde den Eltern/Betreuern des Patienten erhoben. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche – FAS

| **Studie** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | **N** | **Mittelwert ± SD** | **N** | **Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br><br>**Mittelwert ± SD** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br><br>**Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Mittlere Änderung über 24 Wochen**<br><br>**Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** |
| **Domäne: körperliches Wohlbefinden** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 0,34 | 0,02 |
| LUM/IVA | 17 | 83,5±19,42 | 14 | 80,7±16,12 | 0,5±14,58 | [-9,64;10,31] | [-0,69;0,74] |
| PLA | 17 | 89,3±12,33 | 18 | 84,8±17,91 | -5,2±12,35 | p=0,945 | p=0,945 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 3,61 | 0,20 |
| LUM/IVA | 13 | 91,8±10,80 | 13 | 89,2±17,21 | -2,2±13,15 | [-10,26;17,48] | [-0,56;0,95] |
| PLA | 17 | 84,3±13,75 | 19 | 78,6±21,08 | -4,6±21,21 | p=0,597 | p=0,598 |
| **Domäne: Vitalität** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 0,35 | 0,04 |
| LUM/IVA | 17 | 71,0±15,61 | 14 | 67,1±12,66 | -1,0±7,35 | [-5,69;6,40] | [-0,68;0,76] |
| PLA | 17 | 72,2±8,58 | 18 | 69,0±9,20 | -3,5±9,16 | p=0,907 | p=0,906 |
| **VX12-809-104** | | | | | | -4,19 | -0,29 |
| LUM/IVA | 13 | 78,0±9,18 | 13 | 73,9±15,26 | -3,9±12,84 | [-14,94;6,56] | [-1,05;0,46] |
| PLA | 17 | 67,5±14,88 | 19 | 71,9±20,07 | 3,1±13,77 | p=0,432 | p=0,431 |
| **Domäne: Gefühlslage** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -1,73 | -0,10 |
| LUM/IVA | 17 | 83,7±13,53 | 14 | 80,5±24,03 | -1,2±19,36 | [-13,79;10,33] | [-0,81;0,61] |
| PLA | 18 | 80,0±14,09 | 18 | 81,1±13,38 | 1,1±14,69 | p=0,772 | p=0,772 |
| **VX12-809-104** | | | | | | -2,50 | -0,19 |
| LUM/IVA | 13 | 90,3±10,41 | 13 | 83,6±16,46 | -6,1±14,90 | [-12,38;7,39] | [-0,94;0,56] |
| PLA | 17 | 83,9±16,17 | 19 | 83,9±14,10 | -0,8±11,50 | p=0,608 | p=0,610 |
| **Domäne: Schulaktivitäten** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -8,48 | -0,38 |
| LUM/IVA | 17 | 77,8±21,87 | 14 | 64,3±22,31 | -11,1±28,23 | [-24,41;7,46] | [-1,09;0,34] |
| PLA | 18 | 78,4±16,38 | 18 | 72,5±22,74 | -5,9±21,08 | p=0,286 | p=0,290 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 3,52 | 0,16 |
| LUM/IVA | 13 | 85,5±16,58 | 13 | 81,2±17,77 | -3,7±17,28 | [-13,01;20,04] | [-0,59;0,91] |
| PLA | 17 | 75,2±24,39 | 19 | 71,4±25,21 | -5,2±26,95 | p=0,666 | p=0,667 |
| **Domäne: Körperbild** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -9,45 | -0,35 |
| LUM/IVA | 17 | 79,8±21,96 | 14 | 73,8±24,12 | -3,2±32,15 | [-28,70;9,80] | [-1,06;0,37] |
| PLA | 18 | 79,0±25,54 | 18 | 84,6±20,93 | 5,6±23,56 | p=0,323 | p=0,329 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 6,16 | 0,34 |
| LUM/IVA | 13 | 67,5±28,50 | 13 | 62,4±27,81 | -0,01±19,54 | [-7,48;19,79] | [-0,42;1,09] |
| PLA | 17 | 56,2±24,70 | 19 | 53,8±28,04 | -5,2±16,24 | p=0,363 | p=0,369 |
| **Domäne: Essstörungen** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 3,35 | 0,25 |
| LUM/IVA | 17 | 84,3±22,41 | 14 | 90,5±10,78 | 9,5±24,22 | [-6,31;13,01] | [-0,47;0,98] |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PLA | 17 | 87,3±20,85 | 18 | 88,9±15,12 | 0,9±16,12 | p=0,481 | p=0,478 |
| **VX12-809-104** | | | | | | -1,99 | -0,15 |
| LUM/IVA | 13 | 85,9±23,41 | 13 | 85,9±22,41 | 0,0±10,07 | [-12,19;8,21] | [-0,90;0,61] |
| PLA | 17 | 74,5±30,68 | 19 | 80,7±27,92 | 3,9±16,18 | p=0,692 | p=0,693 |
| **Domäne: Therapiebelastung** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 10,65 | 0,84 |
| LUM/IVA | 17 | 49,0±27,53 | 14 | 56,4±17,71 | 12,7±18,40 | [1,68;19,63] | [0,10;1,58] |
| PLA | 18 | 54,6±23,99 | 18 | 52,5±17,41 | -2,2±14,89 | p=0,021 | p=0,028 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 7,66 | 0,49 |
| LUM/IVA | 13 | 59,0±21,48 | 13 | 64,1±16,45 | 6,5±13,77 | [-4,01;19,32] | [-0,27;1,25] |
| PLA | 17 | 56,9±20,01 | 19 | 57,3±22,32 | -1,3±18,36 | p=0,189 | p=0,200 |
| **Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -1,23 | -0,09 |
| LUM/IVA | 17 | 71,9±21,21 | 14 | 69,1±11,68 | 0,0±23,45 | [-11,52;9,05] | [-0,80;0,62] |
| PLA | 18 | 79,7±16,70 | 18 | 75,3±16,41 | -4,3±12,12 | p=0,809 | p=0,807 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 2,33 | 0,15 |
| LUM/IVA | 13 | 74,4±19,44 | 13 | 76,1±18,05 | 2,8±10,72 | [-9,24;13,91] | [-0,60;0,90] |
| PLA | 17 | 66,0±17,79 | 19 | 66,1±20,11 | 2,6±18,63 | p=0,682 | p=0,683 |
| **Domäne: respiratorische Symptome** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | 0,64 | 0,04 |
| LUM/IVA | 17 | 80,3±15,78 | 14 | 78,2±19,54 | -0,6±20,85 | [-10,83;12,12] | [-0,68;0,76] |
| PLA | 17 | 79,1±17,93 | 18 | 78,4±14,11 | -1,3±14,90 | p=0,910 | p=0,910 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 5,39 | 0,37 |
| LUM/IVA | 13 | 86,3±9,25 | 13 | 85,1±9,17 | -0,5±12,19 | [-5,64;16,43] | [-0,39;1,13] |
| PLA | 17 | 72,5±20,73 | 19 | 72,1±17,85 | 0,5±18,14 | p=0,324 | p=0,323 |
| **Domäne: Gewichtsprobleme** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -11,57 | -0,34 |
| LUM/IVA | 17 | 88,2±23,40 | 14 | 73,8±29,77 | -11,9±33,61 | [-35,83;12,69] | [-1,07;0,38] |
| PLA | 17 | 68,6±32,22 | 18 | 75,9±33,94 | 5,9±37,70 | p=0,339 | p=0,342 |
| **VX12-809-104** | | | | | | 18,98 | 0,79 |
| LUM/IVA | 13 | 61,5±38,13 | 13 | 74,4±19,97 | 16,7±26,60 | [1,11;36,85] | [0,01;1,57] |
| PLA | 17 | 52,9±42,59 | 19 | 56,2±36,95 | 0,0±31,18 | p=0,038 | p=0,047 |
| **Domäne: gastrointestinale Symptome** | | | | | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | -8,94 | -0,60 |
| LUM/IVA | 17 | 70,6±23,89 | 14 | 65,1±20,39 | -1,6±21,27 | [-19,64;1,76] | [-1,34;0,13] |
| PLA | 17 | 77,8±14,70 | 18 | 80,9±12,53 | 3,3±14,56 | p=0,098 | p=0,105 |
| **VX12-809-104** | | | | | | -5,43 | -0,35 |
| LUM/IVA | 13 | 74,4±23,74 | 13 | 68,4±17,48 | -4,6±12,03 | [-16,97;6,11] | [-1,11;0,41] |
| PLA | 17 | 72,6±17,17 | 19 | 73,7±20,03 | 0,7±19,01 | p=0,342 | p=0,349 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Geschlecht, Screening $FEV_1$% und Baseline CFQ-R Score adjustiert

Die Änderungen zwischen Baseline und Woche 24 schwanken sowohl für Lumacaftor/Ivacaftor als auch für Placebo insgesamt relativ stark für die einzelnen Domänen. Dabei ist das Verhältnis der Domänen mit numerischen Verbesserungen bzw. mit Verschlechterungen für beide Therapiearme in etwa ausgeglichen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt für die Domäne „Therapiebelastung“ (p=0,021) zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor für die Studie VX12-809-103 vor, für „Gewichtsprobleme“ für die Studie VX12-809-104 (p=0,038). Alle anderen beobachteten Differenzen sind nicht statistisch signifikant. Insbesondere aufgrund der niedrigen Fallzahl der Eltern und Betreuer, die die Fragebogen ausgefüllt hatten, sind valide statistische Aussagen über mögliche Behandlungseffekte für diese Version des CFQ-R nicht zu treffen.

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für zehn der elf Endpunkte (d.h. der elf Domänen) liegt für die Effektschätzer jeweils geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 % bis 45,8 %). Für die Domäne „Gewichtsprobleme“ weist die Meta-Analyse starke Heterogenität auf ($I^2$ = 78,8 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher für die meisten Domänen meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Hedges‘ g der adjustierten mittleren Änderungen zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-203: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Hedges’ g<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| **körperliches Wohlbefinden** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,105 [-0,391;0,602]<br>0,678 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,105 [-0,391;0,602]<br>0,678 |
| **Vitalität** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | -0,118 [-0,616;0,381] |

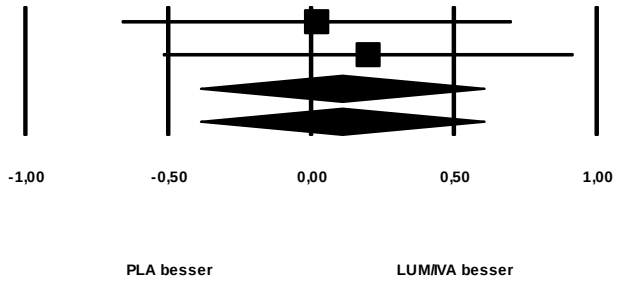
| | |
|---|---|
| | 0,644 |
| Modell mit zufälligen Effekten | -0,118 [-0,616;0,381]<br>0,644 |
| **Gefühlslage** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | -0,143 [-0,636;0,351]<br>0,571 |
| Modell mit zufälligen Effekten | -0,143 [-0,636;0,351]<br>0,571 |
| **Schulaktivitäten** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 12,1% | |
| Modell mit festen Effekten | -0,122 [-0,617;0,374]<br>0,630 |
| Modell mit zufälligen Effekten | -0,120 [-0,649;0,409]<br>0,656 |
| **Körperbild** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 45,8% | |
| Modell mit festen Effekten | -0,022 [-0,519;0,475]<br>0,930 |
| Modell mit zufälligen Effekten | -0,014 [-0,690;0,662]<br>0,967 |
| **Essstörungen** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,057 [-0,443;0,558]<br>0,822 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,057 [-0,443;0,558]<br>0,822 |
| **Therapiebelastung** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,669 [0,161;1,177]<br>0,010 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,669 [0,161;1,177]<br>0,010 |
| **subjektive Gesundheitseinschätzung** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,024 [-0,470;0,518]<br>0,924 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,024 [-0,470;0,518]<br>0,924 |
| **respiratorische Symptome** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,197 [-0,304;0,697]<br>0,441 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,197 [-0,304;0,697]<br>0,441 |
| **Gewichtsprobleme** | |
| Heterogenität: $I^2$ = 78,8% | |
| Modell mit festen Effekten | Meta-Analyse aufgrund hoher Heterogenität nicht adäquat durchführbar |
| Modell mit zufälligen Effekten | Meta-Analyse aufgrund hoher Heterogenität nicht adäquat durchführbar |

| **gastrointestinale Symptome** | |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2 = 0\%$ | |
| Modell mit festen Effekten | -0,479 [-0,984;0,027]<br>0,063 |
| Modell mit zufälligen Effekten | -0,479 [-0,984;0,027]<br>0,063 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen für sechs der elf Domänen einen Vorteil zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo: „körperliches Wohlbefinden“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“, „respiratorische Symptome“. Im Falle der Therapiebelastung ist der Unterschied zudem statistisch signifikant (p=0,010). Für die Domänen „Vitalität“, „Gefühlslage“, „Schulaktivitäten“, „Körperbild“ und „gastrointestinale Symptome“ sind numerische Vorteile zugunsten von Placebo zu sehen, welche jedoch nicht statistisch signifikant sind. Für die Domäne Gewichtsprobleme wird das Ergebnis der Meta-Analyse aufgrund der starken Heterogenität nicht dargestellt und interpretiert.

Insgesamt ist aufgrund der geringen Fallzahl der Eltern und Betreuer, die den Fragebogen ausgefüllt hatten, eine belastbare Interpretation der Ergebnisse für diese Version des CFQ-R nicht gegeben.

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR parents physical week 24 | 0,020 | -0,665 | 0,705 | 0,954 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR parents physical week 24 | 0,200 | -0,521 | 0,921 | 0,587 |
| Fixed | | | | 0,105 | -0,391 | 0,602 | 0,678 |
| Random | | | | 0,105 | -0,391 | 0,602 | 0,678 |

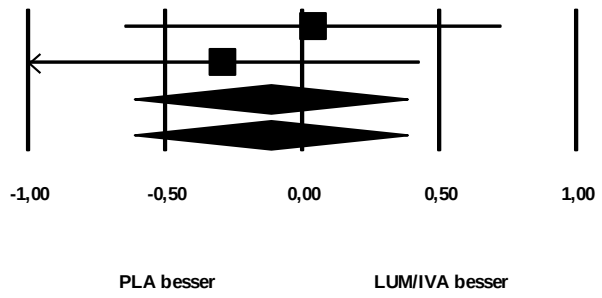



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 47: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – körperliches Wohlbefinden aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR parents vitality week 24 | 0,040 | -0,650 | 0,730 | 0,910 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR parents vitality week 24 | -0,290 | -1,011 | 0,431 | 0,431 |
| Fixed | | | | -0,118 | -0,616 | 0,381 | 0,644 |
| Random | | | | -0,118 | -0,616 | 0,381 | 0,644 |

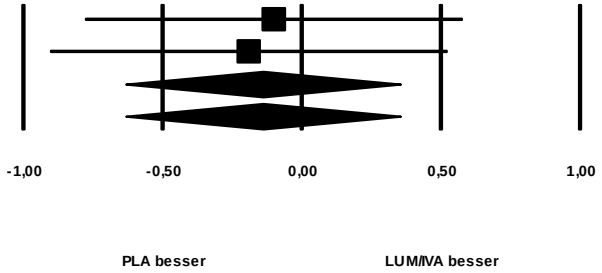



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 48: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Vitalität aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR parents emotion week 24 | -0,100 | -0,781 | 0,581 | 0,774 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR parents emotion week 24 | -0,190 | -0,906 | 0,526 | 0,603 |
| Fixed | | | | -0,143 | -0,636 | 0,351 | 0,571 |
| Random | | | | -0,143 | -0,636 | 0,351 | 0,571 |

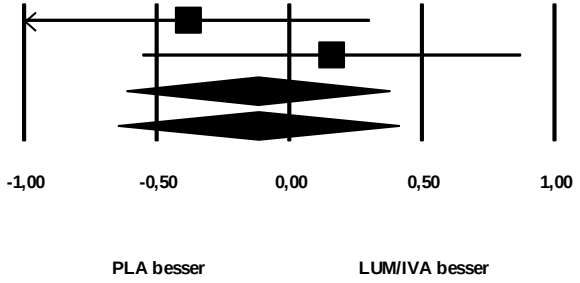



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 49: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Gefühlslage aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR parents school week 24 | -0,380 | -1,066 | 0,306 | 0,278 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR parents school week 24 | 0,160 | -0,556 | 0,876 | 0,662 |
| Fixed | | | | -0,122 | -0,617 | 0,374 | 0,630 |
| Random | | | | -0,120 | -0,649 | 0,409 | 0,656 |

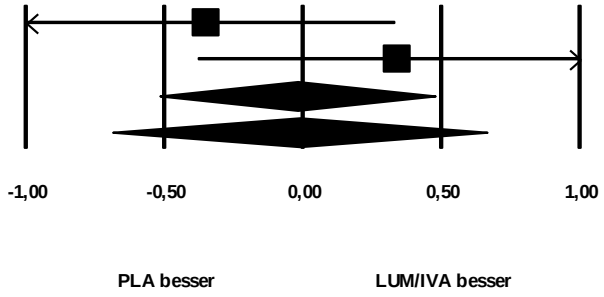



**Heterogenität: I Quadrat = 12,1%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 50: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Schulaktivitäten aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | CFQR parents body week 24 | -0,350 | -1,036 | 0,336 | 0,317 |
| VX12-809-104 | total | CFQR parents body week 24 | 0,340 | -0,381 | 1,061 | 0,355 |
| Fixed | | | -0,022 | -0,519 | 0,475 | 0,930 |
| Random | | | -0,014 | -0,690 | 0,662 | 0,967 |

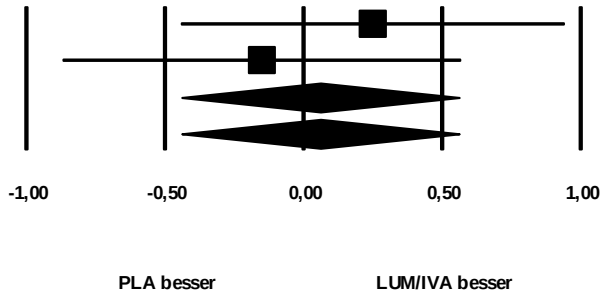



**Heterogenität: I Quadrat = 45,8%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 51: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Körperbild aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR parents eat week 24 | 0,250 | -0,445 | 0,945 | 0,481 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR parents eat week 24 | -0,150 | -0,871 | 0,571 | 0,684 |
| Fixed | | | | 0,057 | -0,443 | 0,558 | 0,822 |
| Random | | | | 0,057 | -0,443 | 0,558 | 0,822 |

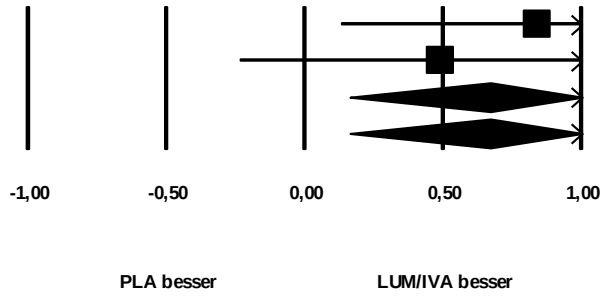



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 52: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Essstörungen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | CFQR parents tmt burden week 24 | 0,840 | 0,130 | 1,550 | 0,020 |
| VX12-809-104 | total | CFQR parents tmt burden week 24 | 0,490 | -0,236 | 1,216 | 0,186 |
| Fixed | | | 0,669 | 0,161 | 1,177 | 0,010 |
| Random | | | 0,669 | 0,161 | 1,177 | 0,010 |

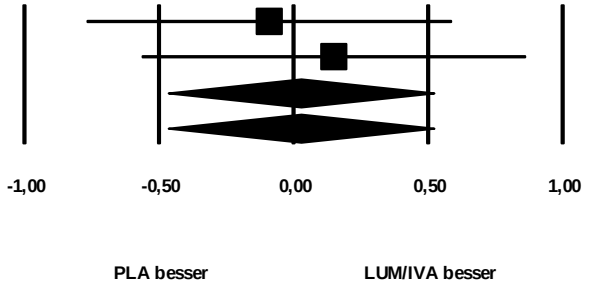



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 53: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – Therapiebelastung aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | total | CFQR parents health week 24 | -0,090 | -0,771 | 0,591 | 0,796 |
| | VX12-809-104 | total | CFQR parents health week 24 | 0,150 | -0,566 | 0,866 | 0,682 |
| Fixed | | | | 0,024 | -0,470 | 0,518 | 0,924 |
| Random | | | | 0,024 | -0,470 | 0,518 | 0,924 |

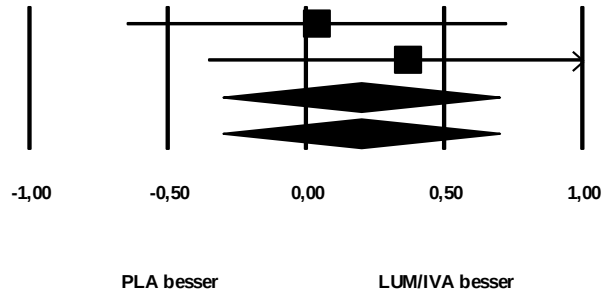



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 54: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – subjektive Gesundheitseinschätzung aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | CFQR parents respiratory week 24 | 0,040 | -0,650 | 0,730 | 0,910 |
| VX12-809-104 | total | CFQR parents respiratory week 24 | 0,370 | -0,356 | 1,096 | 0,318 |
| Fixed | | | 0,197 | -0,304 | 0,697 | 0,441 |
| Random | | | 0,197 | -0,304 | 0,697 | 0,441 |

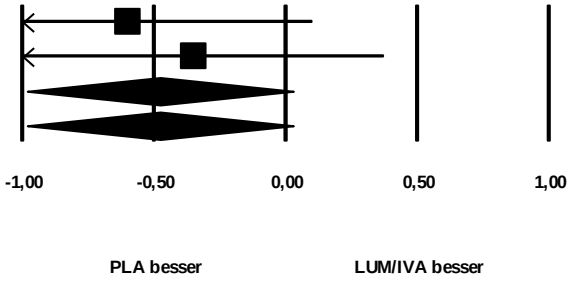



**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 55: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – respiratorische Symptome aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

| | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | total | CFQR parents digestion week 24 | -0,600 | -1,304 | 0,104 | 0,095 |
| VX12-809-104 | total | CFQR parents digestion week 24 | -0,350 | -1,076 | 0,376 | 0,345 |
| Fixed | | | -0,479 | -0,984 | 0,027 | 0,063 |
| Random | | | -0,479 | -0,984 | 0,027 | 0,063 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 56: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – gastrointestinale Symptome aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-204: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen

| | **Hedges' g [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **Domäne: körperliches Wohlbefinden** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,123 [-0,449;0,696] p=0,667 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,105 [-0,391;0,602] p=0,678 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,018 [-0,740;0,776] |
| **Domäne: Vitalität** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,166 [-0,407;0,739] p=0,562 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,118 [-0,616;0,381] p=0,644 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,284 [-0,475;1,044] |
| **Domäne: Gefühlslage** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,117 [-0,690;0,456] p=0,683 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,143 [-0,636;0,351] p=0,571 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,026 [-0,730;0,782] |
| **Domäne: Schulaktivitäten** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,027 [-0,545;0,599] p=0,925 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,122 [-0,617;0,374] p=0,630 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,149 [-0,608;0,906] |
| **Domäne: Körperbild** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,449 [-0,131;1,028] p=0,126 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,022 [-0,519;0,475] p=0,930 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,471 [-0,293;1,234] |
| **Domäne: Essstörungen** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,054 [-0,518;0,626] p=0,850 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,057 [-0,443;0,558] p=0,822 |

| | |
|---|---|
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,003 [-0,763;0,757] |
| **Domäne: Therapiebelastung** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,257 [-0,832;0,317]<br>p=0,372 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,669 [0,161;1,177]<br>p=0,010 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,926 [-1,693;-0,159] |
| **Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,245 [-0,819;0,329]<br>p=0,395 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,024 [-0,470;0,518]<br>p=0,924 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,269 [-1,027;0,489] |
| **Domäne: respiratorische Symptome** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,117 [-0,456;0,690]<br>p=0,683 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,197 [-0,304;0,697]<br>p=0,441 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,080 [-0,840;0,681] |
| **Domäne: Gewichtsprobleme** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,039 [-0,533;0,611]<br>p=0,891 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | Meta-Analyse aufgrund hoher Heterogenität nicht adäquat durchführbar |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | indirekter Vergleich aufgrund hoher Heterogenität der Meta-Analyse nicht adäquat durchführbar |
| **Domäne: gastrointestinale Symptome** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,112 [-0,685;0,460]<br>p=0,695 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,479 [-0,984;0,027]<br>p=0,063 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,367 [-0,397;1,130] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die meisten Domänen liegt kaum ein Unterschied zwischen den beiden Therapien vor. Lediglich für die Domäne „Therapiebelastung“ zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von LUM/IVA gegenüber TEZ/IVA. Es

ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist jeweils gering in den zehn dargestellten Domänen, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Lediglich für die Domäne „Gewichtsprobleme“ liegt hohe Heterogenität in der Meta-Analyse vor, in diesem Fall wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.12 Mortalität bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-205: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

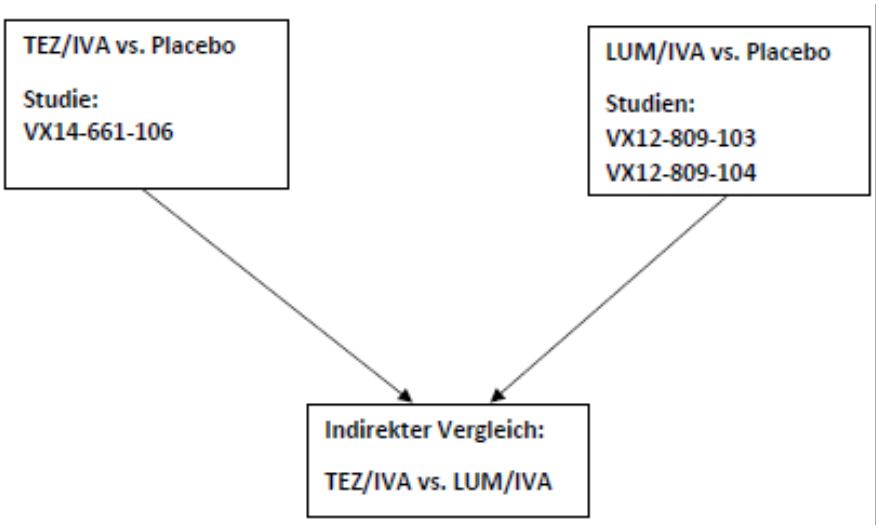



Abbildung 57: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 24

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

Tabelle 4-206: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 als Todesfälle gemeldet wurden.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 als Todesfälle gemeldet wurden.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.12 |

*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 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität bis Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) | n.d.<br>n.d.<br>0,0% [-1,1%;1,1%], p=1,000 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) | n.d.<br>n.d.<br>0,0% [-1,0%;1,0%], p=1,000 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Es sind in beiden Studien keine Todesfälle aufgetreten.

*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.*

Für diesen Endpunkt wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da keine Ereignisse aufgetreten sind.

*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.*

Für diesen Endpunkt wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da jeweils keine Ereignisse in den entsprechenden Studien aufgetreten sind.

#### 4.3.2.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-209: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

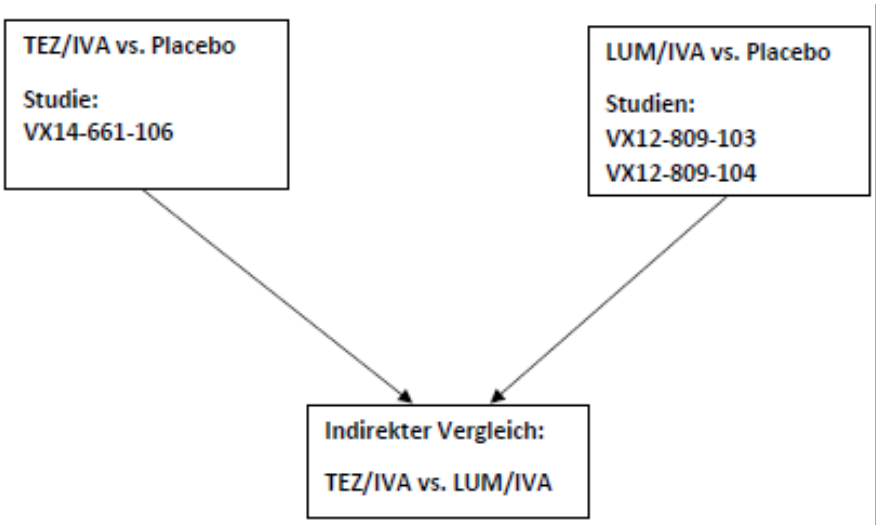



Abbildung 58: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

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

Tabelle 4-210: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.13 |

*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 4-211: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 174<br>(95,6) | 174<br>(94,6) | 1,01 [0,97;1,06], p=0,646<br>1,25 [0,48;3,24], p=0,646<br>1,0% [-3,4%;5,5%], p=0,646 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 177<br>(94,7) | 181<br>(97,3) | 0,97 [0,93;1,01], p=0,192<br>0,49 [0,16;1,46], p=0,200<br>-2,7% [-6,6%;1,3%], p=0,190 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen liegt deutlich über 90 % und ist für beide Studien und beide Therapiearme vergleichbar hoch. Die zugehörigen relativen Risiken von 1,01 bzw. 0,97 sind jeweils nicht statistisch signifikant.

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

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

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 32,0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

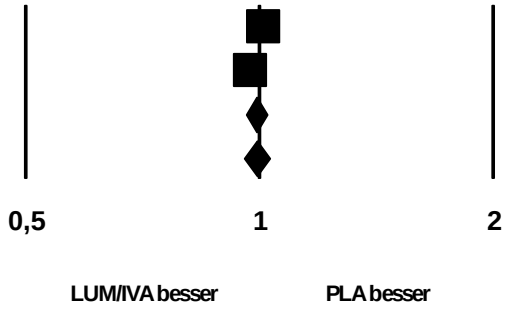
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-213: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 32,0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,99 [0,96;1,02]<br>0,505 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,99 [0,95;1,03]<br>0,608 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse liefert ein relatives Risiko von 0,99, welches nicht statistisch signifikant ist (p=0,505).

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | UE | 1,011 | 0,965 | 1,059 | 0,646 |
| | VX12-809-104 | UE | 0,973 | 0,933 | 1,014 | 0,192 |
| Fixed | | | 0,989 | 0,959 | 1,021 | 0,505 |
| Random | | | 0,990 | 0,953 | 1,028 | 0,608 |




**Heterogenität: I Quadrat = 32,0%**

Abbildung 59: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-214: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,95 [0,91;1,0003]<br>p=0,051 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,99 [0,96;1,02]<br>p=0,505 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,96 [0,91;1,02] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

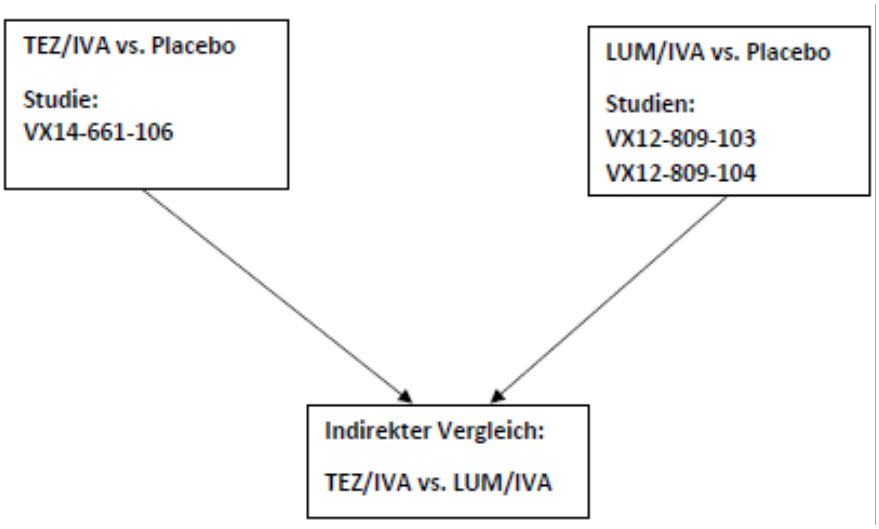



Abbildung 60: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

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

Tabelle 4-216: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde.<br>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:<br>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation<br>• stationäre Krankenhausaufnahme<br>• Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts<br>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität<br>• kongenitale Anomalie / Geburtsfehler<br>• klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)<br>• Tod<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde.<br>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:<br>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation<br>• stationäre Krankenhausaufnahme<br>• Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts<br>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität<br>• kongenitale Anomalie / Geburtsfehler<br>• klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)<br>• Tod<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.14 |

*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 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 33<br>(18,1) | 49<br>(26,6) | 0,68 [0,46;1,01], p=0,054<br>0,64 [0,37;1,01], p=0,052<br>-8,5% [-17,0%;-0,01%], p=0,0498 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 31<br>(16,6) | 57<br>(30,6) | 0,54 [0,37;0,80], p=0,002<br>0,45 [0,27;0,74], p=0,002<br>-14,1% [-22,6%;-5,6%], p=0,001 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm mit 18,1 % bzw. 16,6 % deutlich niedriger als im Placebo-Arm (26,6 % bzw. 30,6 %). Die zugehörigen relativen Risiken betragen 0,68 bzw. 0,54 zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Letzteres ist zudem statistisch signifikant (p=0,002).

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

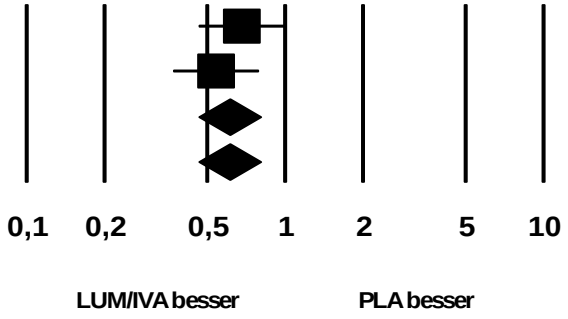
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-219: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2 = 0\%$ | |
| Modell mit festen Effekten | 0,61 [0,46;0,80]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,61 [0,46;0,80]<br><0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse liefert ein relatives Risiko von 0,61 zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor, welches statistisch signifikant ist (p<0,001).

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | SUE | 0,681 | 0,461 | 1,007 | 0,054 |
| | VX12-809-104 | SUE | 0,541 | 0,367 | 0,797 | 0,002 |
| Fixed | | | 0,606 | 0,460 | 0,798 | 0,000 |
| Random | | | 0,606 | 0,460 | 0,798 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 61: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-220: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,68 [0,45;1,03]<br>p=0,069 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,61 [0,46;0,80]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,12 [0,68;1,85] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-221: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

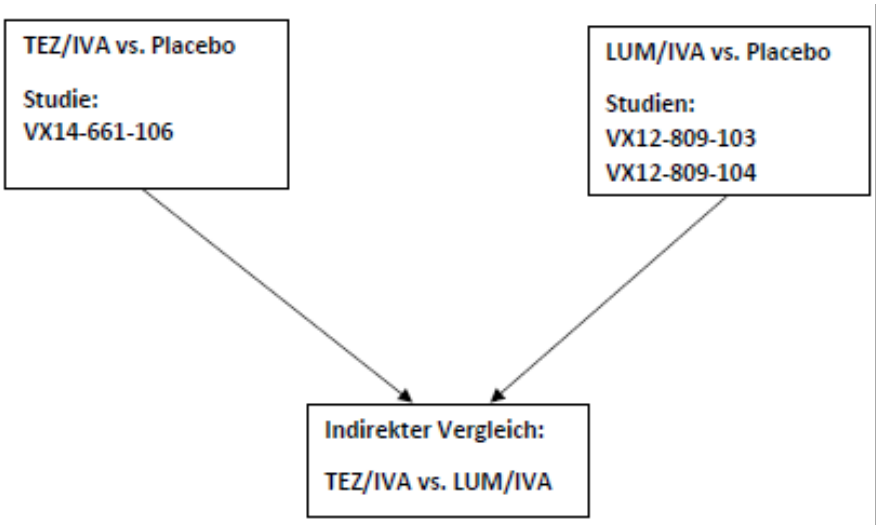



Abbildung 62: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten

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

Tabelle 4-222: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das zum Therapieabbruch geführt hatte.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das zum Therapieabbruch geführt hatte.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.15 |

*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 4-223: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, 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.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 6<br>(3,3) | 4<br>(2,2) | 1,52 [0,44;5,28], p=0,513<br>1,53 [0,43;5,53], p=0,513<br>1,1% [-2,2%;4,5%], p=0,510 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 11<br>(5,9) | 2<br>(1,1) | 5,47 [1,23;24,34], p=0,026<br>5,75 [1,26;26,31], p=0,024<br>4,8% [1,1%;8,5%], p=0,011 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die einen Therapieabbruch zur Folge hatten, ist insgesamt sehr gering. Unter Lumacaftor/Ivacaftor ist der Anteil mit 3,3 % bzw. 5,9 % etwas höher als unter Placebo (2,2 % bzw. 1,1 %). Für die Studie -104 ist das relative Risiko statistisch signifikant zugunsten von Placebo (p=0,026).

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 40,1 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

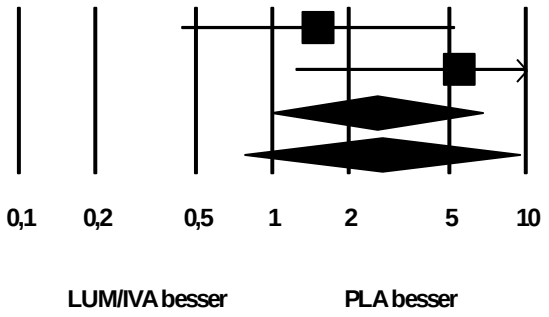
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-225: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 40,1% | |
| Modell mit festen Effekten | 2,57 [0,99;6,70]<br>0,053 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 2,69 [0,77;9,40]<br>0,121 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse liefert ein relatives Risiko von 2,57 zugunsten von Placebo, welches nicht statistisch signifikant ist (p=0,053).

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | UE Therapieabbruch | 1,516 | 0,435 | 5,285 | 0,513 |
| | VX12-809-104 | UE Therapieabbruch | 5,471 | 1,229 | 24,344 | 0,026 |
| Fixed | | | 2,571 | 0,987 | 6,700 | 0,053 |
| Random | | | 2,691 | 0,771 | 9,395 | 0,121 |




**Heterogenität: I Quadrat = 40,1%**

Abbildung 63: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-226: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,90 [0,33;2,44]<br>p=0,835 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 2,57 [0,99;6,70]<br>p=0,053 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,35 [0,09;1,40] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt einen Trend zugunsten von TEZ/IVA. Der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Therapien ist nicht statistisch signifikant.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

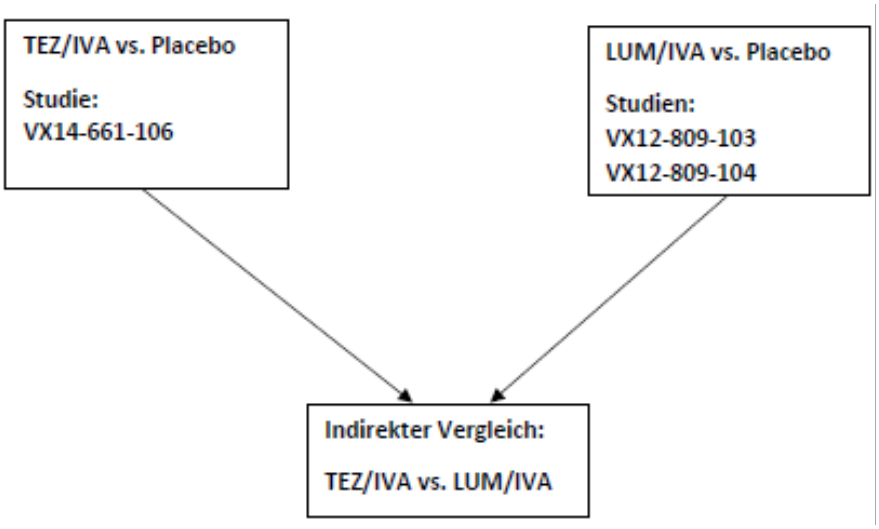



Abbildung 64: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF

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

Tabelle 4-228: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.16 |

*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 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 67<br>(36,8) | 87<br>(47,3) | 0,78 [0,61;0,99], p=0,044<br>0,65 [0,43;0,99], p=0,043<br>-10,5% [-20,5%;-0,4%], p=0,041 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 65<br>(34,8) | 95<br>(51,1) | 0,68 [0,53;0,87], p=0,002<br>0,51 [0,34;0,77], p=0,002<br>-16,3% [-26,2%;-6,4%], p=0,001 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil von Patienten mit infektiöser pulmonaler Exazerbation ist im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm mit 36,8 % bzw. 34,8 % deutlich niedriger als im Placebo-Arm (47,3 % bzw. 51,1 %). Die relativen Risiken sind für beide Studien jeweils statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (p=0,044 bzw. p=0,002).

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

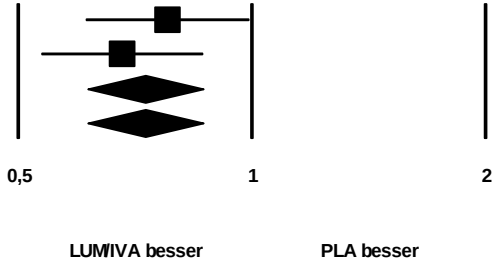
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-231: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,73 [0,61;0,86]<br><0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,73 [0,61;0,86]<br><0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse liefert ein relatives Risiko von 0,73 zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo, welches statistisch signifikant ist (p<0,001).

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | 0,779 | 0,610 | 0,994 | -2,011 | 0,044 |
| | VX12-809-104 | infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | 0,681 | 0,535 | 0,866 | -3,123 | 0,002 |
| Fixed | | | 0,727 | 0,613 | 0,864 | -3,634 | 0,000 |
| Random | | | 0,727 | 0,613 | 0,864 | -3,634 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 65: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-232: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,80 [0,63;1,03]<br>p=0,082 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,73 [0,61;0,86]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,10 [0,82;1,49] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten– indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-233: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

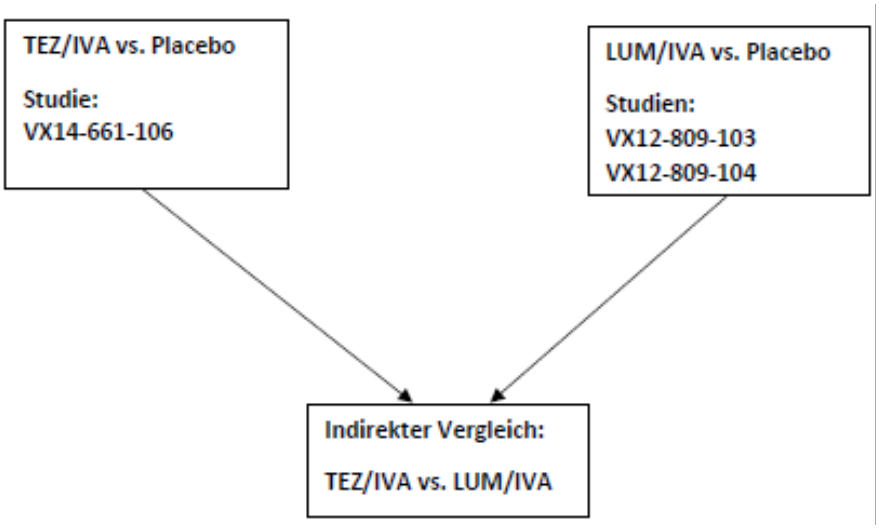



Abbildung 66: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten

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

Tabelle 4-234: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***cough***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***cough***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.17 |

*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 4-235: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-236: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 48<br>(26,4) | 66<br>(35,9) | 0,74 [0,54;1,003], p=0,052<br>0,64 [0,41;1,001], p=0,051<br>-9,5% [-18,9%;-0,1%], p=0,049 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 56<br>(29,9) | 82<br>(44,1) | 0,68 [0,52;0,89], p=0,0054<br>0,54 [0,35;0,83], p=0,0049<br>-14,1% [-23,8%;-4,4%], p=0,004 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil von Patienten mit Husten ist im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm mit 26,4 % bzw. 29,9 % deutlich niedriger als im Placebo-Arm (35,9 % bzw. 44,1 %). Das relative Risiko ist für Studie VX12-809-103 nicht statistisch signifikant (p=0,052). In Studie VX12-809-104 ist der Unterschied noch deutlicher zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor und statistisch signifikant (p=0,0054).

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$=0%). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

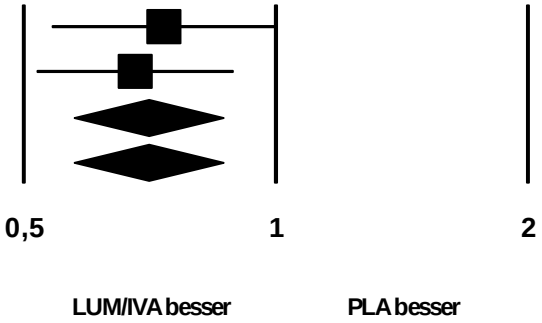
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-237: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT für indirekte Vergleiche Arzneimittel

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,70 [0,57;0,86]<br>0,001 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,70 [0,57;0,86]<br>0,001 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse liefert ein relatives Risiko von 0,70 zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo, welches statistisch signifikant ist (p=0,001).

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Husten | 0,735 | 0,539 | 1,003 | 0,052 |
| | VX12-809-104 | Husten | 0,679 | 0,517 | 0,892 | 0,005 |
| Fixed | | | 0,703 | 0,573 | 0,863 | 0,001 |
| Random | | | 0,703 | 0,573 | 0,863 | 0,001 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 67: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-238: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,81 [0,62;1,06] p=0,123 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,70 [0,57;0,86] p=0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,15 [0,82;1,61] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis– indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-239: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

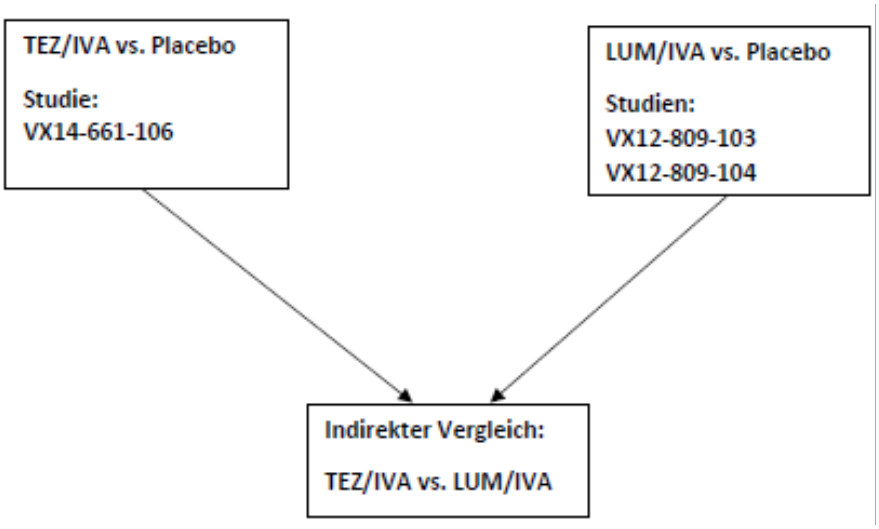



Abbildung 68: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis

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

Tabelle 4-240: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***haemoptysis***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***haemoptysis***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.18 |

*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 4-241: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 30<br>(16,5) | 24<br>(13,0) | 1,26 [0,77;2,08], p=0,355<br>1,32 [0,74;2,35], p=0,354<br>3,4% [-3,8%;10,7%], p=0,353 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 20<br>(10,7) | 26<br>(14,0) | 0,77 [0,44;1,32], p=0,337<br>0,74 [0,40;1,37], p=0,336<br>-3,3% [-10,0%;3,4%], p=0,335 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil von Patienten mit Hämoptysis ist in der Studie VX12-809-103 unter Lumacaftor/Ivacaftor (16,5 %) etwas höher als unter Placebo (13,0 %). In der Studie VX12-809-104 ist der Anteil unter Lumacaftor/Ivacaftor etwas niedriger als unter Placebo (10,7 % vs. 14,0 %). Die beobachteten Unterschiede sind für beide Studien 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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 43,7 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

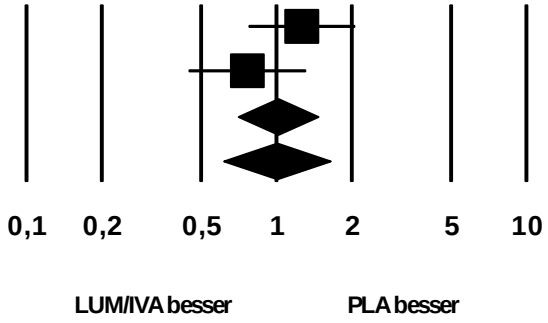
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-243: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 43,7% | |
| Modell mit festen Effekten | 1,01 [0,70;1,45]<br>0,969 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,997 [0,61;1,63]<br>0,990 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiearmen.

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Hämoptysis | 1,264 | 0,769 | 2,075 | 0,355 |
| | VX12-809-104 | Hämoptysis | 0,765 | 0,443 | 1,321 | 0,337 |
| Fixed | | | 1,007 | 0,698 | 1,455 | 0,969 |
| Random | | | 0,997 | 0,610 | 1,629 | 0,990 |




**Heterogenität: I Quadrat = 43,7%**

Abbildung 69: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-244: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,76 [0,47;1,23]<br>p=0,268 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,01 [0,70;1,45]<br>p=0,969 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,76 [0,42;1,38] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf– indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-245: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

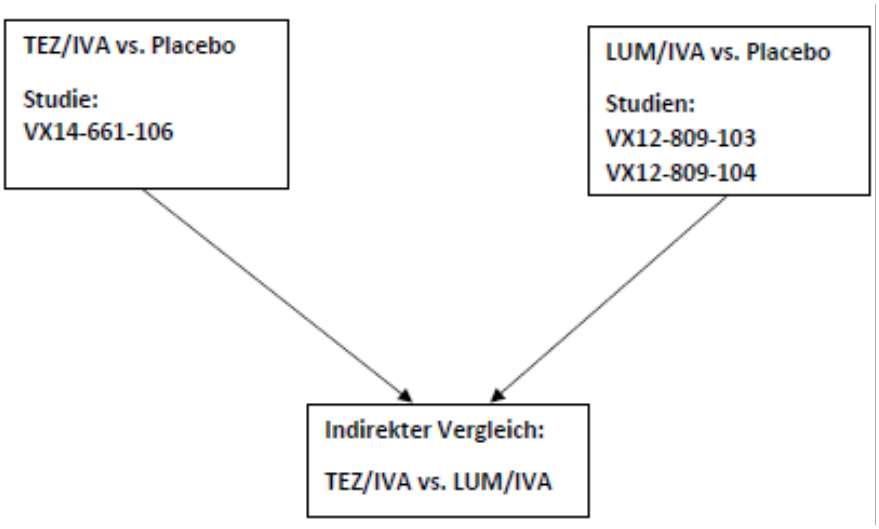



Abbildung 70: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf

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

Tabelle 4-246: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***sputum increased***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***sputum increased***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.19 |

*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 4-247: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-248: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 25<br>(13,7) | 23<br>(12,5) | 1,10 [0,65;1,86], p=0,726<br>1,11 [0,61;2,05], p=0,726<br>1,2% [-5,7%;8,2%], p=0,726 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 29<br>(15,5) | 47<br>(25,3) | 0,61 [0,40;0,93], p=0,021<br>0,54 [0,32;0,91], p=0,020<br>-9,8% [-17,9%;-1,6%], p=0,019 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil von Patienten mit vermehrtem Auswurf ist in der Studie VX12-809-103 ähnlich hoch unter Lumacaftor/Ivacaftor (13,7 %) wie unter Placebo (12,5 %). In der Studie VX12-809-104 ist der Unterschied deutlich zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (15,5 % vs. 25,3 %) und statistisch signifikant (p=0,021).

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer mäßige Heterogenität vor ($I^2$ = 65,3 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

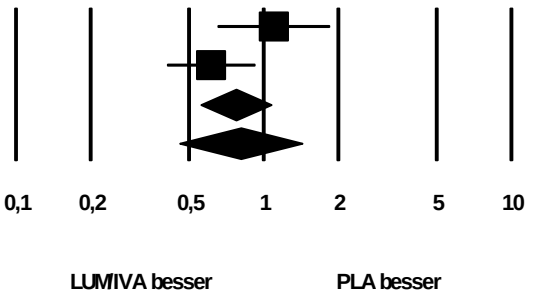
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-249: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 65,3% | |
| Modell mit festen Effekten | 0,77 [0,55;1,06]<br>0,112 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 0,80 [0,45;1,42]<br>0,447 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiearmen.

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Vermehrter Auswurf | 1,099 | 0,648 | 1,863 | 0,726 |
| | VX12-809-104 | Vermehrter Auswurf | 0,614 | 0,405 | 0,930 | 0,021 |
| Fixed | | | 0,767 | 0,553 | 1,064 | 0,112 |
| Random | | | 0,802 | 0,454 | 1,417 | 0,447 |




**Heterogenität: I Quadrat = 65,3%**

Abbildung 71: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-250: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,88 [0,58;1,33]<br>p=0,545 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,77 [0,55;1,06]<br>p=0,112 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,15 [0,68;1,94] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist mäßig, es kann daher von einer angemessenen Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot– indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-251: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

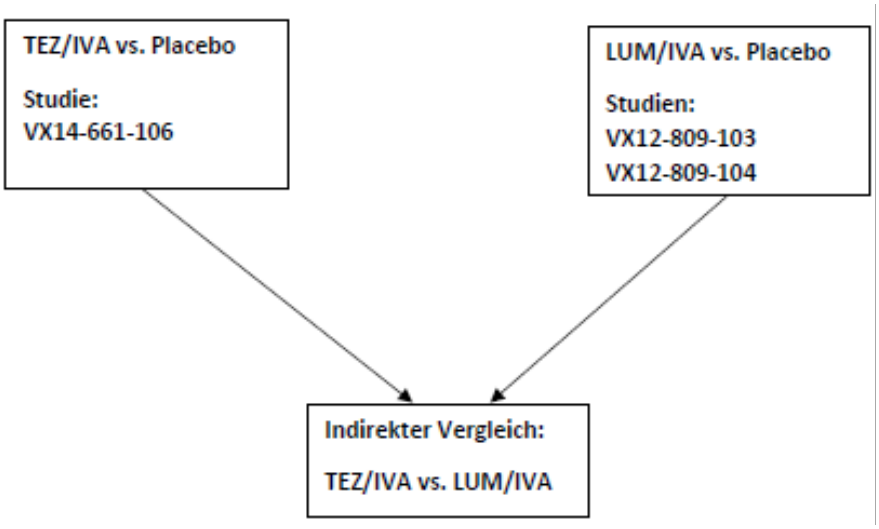



Abbildung 72: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot

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

Tabelle 4-252: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***dyspnoea***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***dyspnoea***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.20 |

*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 4-253: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-254: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 17<br>(9,3) | 14<br>(7,6) | 1,23 [0,62;2,42], p=0,553<br>1,25 [0,60;2,62], p=0,553<br>1,7% [-4,0%;7,4%], p=0,552 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 31<br>(16,6) | 15<br>(8,1) | 2,06 [1,15;3,68], p=0,015<br>2,27 [1,18;4,35], p=0,014<br>8,5% [1,9%;15,1%], p=0,012 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil von Patienten mit Atemnot ist in der Studie VX12-809-103 ähnlich hoch unter Lumacaftor/Ivacaftor (9,3 %) wie unter Placebo (7,6 %). In der Studie VX12-809-104 ist der Unterschied deutlich zuungunsten von Lumacaftor/Ivacaftor (16,6 % vs. 8,1 %) und zudem statistisch signifikant (p=0,015).

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 21,9 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

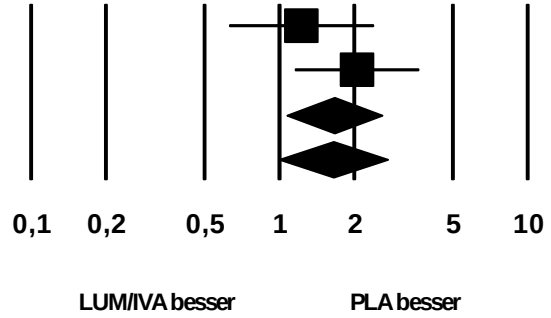
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-255: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 21,9% | |
| Modell mit festen Effekten | 1,65 [1,06;2,57]<br>0,026 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 1,64 [0,99;2,70]<br>0,054 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse mit festen Effekten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiearmen, der zugunsten von Placebo ausfällt (p=0,026).

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Atemnot | 1,228 | 0,624 | 2,416 | 0,553 |
| | VX12-809-104 | Atemnot | 2,056 | 1,149 | 3,679 | 0,015 |
| Fixed | | | 1,651 | 1,062 | 2,567 | 0,026 |
| Random | | | 1,637 | 0,991 | 2,704 | 0,054 |




**Heterogenität: I Quadrat = 21,9%**

Abbildung 73: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-256: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,91 [0,48;1,75]<br>p=0,786 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,65 [1,06;2,57]<br>p=0,026 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,55 [0,25;1,21] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt einen numerischen Trend zugunsten von TEZ/IVA. Dieser ist nicht statistisch signifikant.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit– indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-257: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

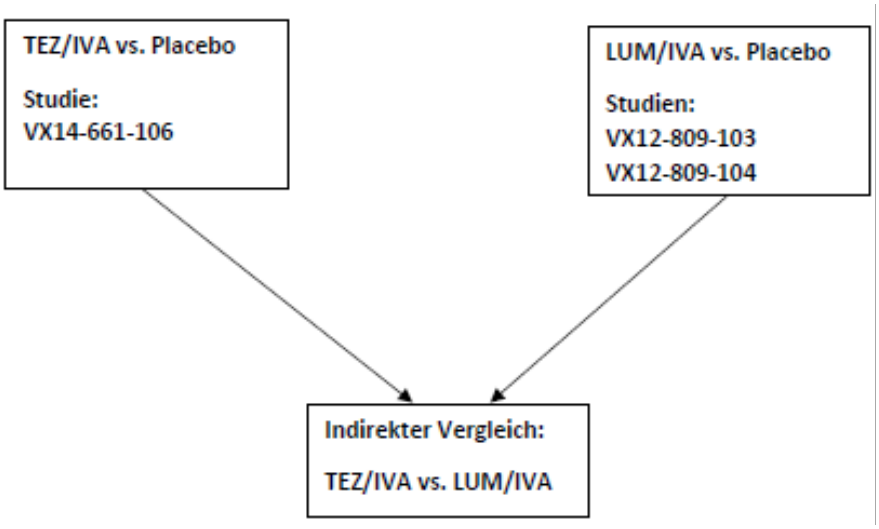



Abbildung 74: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit

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

Tabelle 4-258: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***nausea***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***nausea***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.21 |

*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 4-259: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-260: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 14<br>(7,7) | 11<br>(6,0) | 1,29 [0,60;2,76], p=0,517<br>1,31 [0,58;2,97], p=0,517<br>1,7% [-3,5%;6,9%], p=0,516 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 32<br>(17,1) | 17<br>(9,1) | 1,87 [1,08;3,25], p=0,026<br>2,05 [1,10;3,84], p=0,025<br>8,0% [1,2%;14,8%], p=0,022 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil von Patienten mit Übelkeit ist im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm mit 7,7 % bzw. 17,1 % etwas höher als im Placebo-Arm (6,0 % bzw. 9,1 %). Für die Studie -104 ist das relative Risiko statistisch signifikant zugunsten von Placebo (p=0,026).

*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.*

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

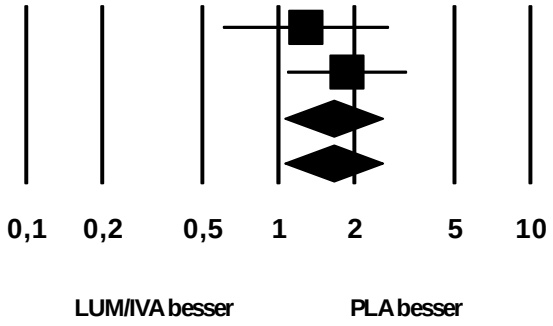
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-261: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 1,65 [1,05;2,57]<br>0,029 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 1,65 [1,05;2,57]<br>0,029 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Placebo gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor vor (p=0,029).

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Übelkeit | 1,287 | 0,600 | 2,759 | 0,517 |
| | VX12-809-104 | Übelkeit | 1,872 | 1,078 | 3,252 | 0,026 |
| Fixed | | | 1,646 | 1,052 | 2,574 | 0,029 |
| Random | | | 1,646 | 1,052 | 2,574 | 0,029 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 75: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-262: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 1,31 [0,73;2,37]<br>p=0,367 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,65 [1,05;2,57]<br>p=0,029 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,80 [0,38;1,68] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.22 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-263: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | TEZ/IVA | Placebo | LUM/IVA |
|---|---|---|---|---|
| 1 | VX14-661-106 | ● | ● | |
| 2 | VX12-809-103 | | ● | ● |
| | VX12-809-104 | | ● | ● |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

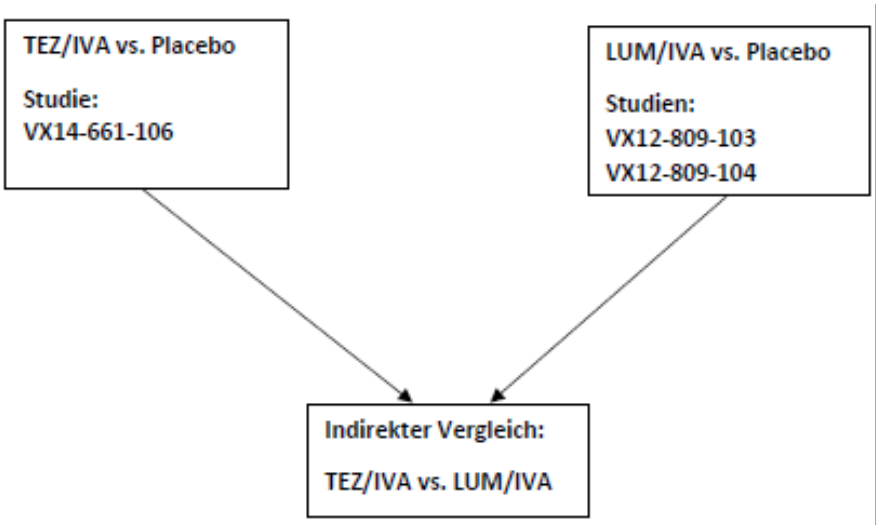



Abbildung 76: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen

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

Tabelle 4-264: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| VX12-809-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***headache***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX12-809-104 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 17.0) kodiert wurde:<br>***headache***.<br>Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*. |
| VX14-661-106 | s. Abschnitt 4.3.1.3.22 |

*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 4-265: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX12-809-104 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| VX14-661-106 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie VX14-661-106 für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-266: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche – Safety Set

| **Studie** | **Anzahl der Patienten in der Analyse** | | **Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)** | | **RR [95%-KI], p-Wert<br>OR ]95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA | PLA | LUM/IVA vs. PLA |
| VX12-809-103 | 182 | 184 | 29<br>(15,9) | 25<br>(13,6) | 1,17 [0,72;1,92], p=0,527<br>1,21 [0,68;2,15], p=0,527<br>2,4% [-4,9%;9,6%], p=0,527 |
| VX12-809-104 | 187 | 186 | 29<br>(15,5) | 33<br>(17,7) | 0,87 [0,55;1,38], p=0,563<br>0,85 [0,49;1,47], p=0,563<br>-2,2% [-9,8%;5,3%], p=0,562 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

Der Anteil von Patienten mit Kopfschmerzen ist im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm mit 15,9 % bzw. 15,5 % ähnlich hoch wie im Placebo-Arm (13,6 % bzw. 17,7 %). Der Unterschied ist in beiden Studien jeweils nicht statistisch signifikant.

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

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

Grundsätzlich sind die beiden Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor ($I^2$ = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

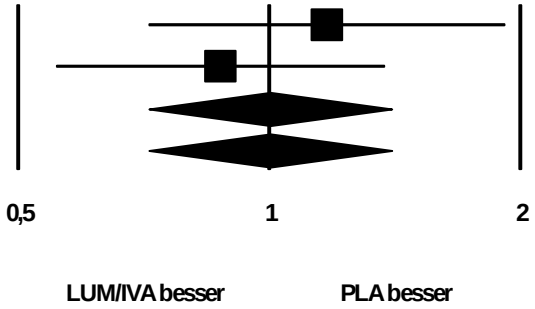
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-267: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche

| | **Relatives Risiko<br>LUM/IVA vs. PLA<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| Heterogenität: $I^2$ = 0% | |
| Modell mit festen Effekten | 1,001 [0,72;1,40]<br>0,998 |
| Modell mit zufälligen Effekten | 1,001 [0,72;1,40]<br>0,998 |
| Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall | |

Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiearmen.

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Kopfschmerzen | 1,173 | 0,716 | 1,922 | 0,527 |
| | VX12-809-104 | Kopfschmerzen | 0,874 | 0,554 | 1,379 | 0,563 |
| Fixed | | | 1,001 | 0,716 | 1,399 | 0,998 |
| Random | | | 1,001 | 0,716 | 1,399 | 0,998 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 77: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen aus RCT; Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils plus Best Supportive Care)

*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.*

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA.

Tabelle 4-268: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 1,22 [0,82;1,83]<br>p=0,327 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,001 [0,72;1,40]<br>p=0,998 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,22 [0,72;2,06] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo ist gering, es kann daher von einer Homogenität aller direkten paarweisen Vergleiche ausgegangen werden. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 4.3.2.1.3.23 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 4.3.1.3.23.***

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Zulassungsstudie für Tezacaftor/Ivacaftor VX14-661-106 wurden in Abschnitt 4.3.1 ausführlich berichtet. Diese werden an dieser Stelle aus Gründen der Übersichtlichkeit und Redundanz nicht wiederholt dargestellt.

Hier werden hingegen die Subgruppenanalysen der beiden Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor VX12-809-103 und VX12-809-104 berichtet, sowie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor auf Subgruppenebene dargestellt.

Folgende Subgruppen wurden für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 analysiert:

- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- $FEV_1$% bei Baseline (< 40% / ≥ 40%)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Europa / Australien)
- 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)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja / nein)

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 definiert. 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 und deren meta-analytische Schätzer werden in diesem Abschnitt dargestellt, falls für die studienübergreifende (d.h. in der Meta-Analyse der beiden Studien statistisch getestete) Effektmodifikation ein Beleg ($p < 0,05$) 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 Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 enthalten (74, 75).

Die Ergebnisse der meta-analytischen Interaktionstests sind in einer Tabelle zusammengefasst (76).

Falls pro Endpunkt mindestens einer der beiden Interaktionstests (für die Einzelstudie VX14-661-106 bzw. für die Meta-Analyse von VX12-809-103 und VX12-809-104) einen Beleg auf Effektmodifikation ($p<0,05$) zeigte, werden indirekte Vergleiche auf Subgruppenebene durchgeführt. In diesen Fällen wäre eine Interpretation der Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf Studien-Ebene bzw. auf der Ebene der Meta-Analyse nicht mehr adäquat und wird deshalb auch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Stattdessen werden für jeden Endpunkt, für den das der Fall ist, die indirekten Vergleiche innerhalb der betroffenen Subgruppen durchgeführt und interpretiert. Es kann als hinreichend gegeben angesehen werden, dass die Homogenität der indirekt zu vergleichenden Behandlungseffekte dann innerhalb der Subgruppen gegeben ist. Damit ist diese Voraussetzung für die Anwendung der Bucher-Methode innerhalb der Subgruppen erfüllt (50).

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 und somit auch auf die Durchführung indirekter Vergleiche in den Subgruppen verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (47).

#### 4.3.2.1.3.23.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-269: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,950 | p=0,886 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,234 | p=0,722 |
| Geschlecht | p=0,332 | p=0,274 |
| Region | p=0,516 | p=0,746 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,915 | p=0,356 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,287 | p=0,220 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,410 | p=0,533 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,864 | p=0,250 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,994 | p=0,072 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-270: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,728 | p=0,516 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,104 | p=0,302 |
| Geschlecht | p=0,359 | p=0,717 |
| Region | p=0,488 | p=0,646 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,816 | p=0,477 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,452 | p=0,576 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,481 | p=0,958 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,878 | p=0,699 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,681 | p=0,103 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-271: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| **Schwellenwert: 3%** | | |
| Alter | p=0,870 | p=0,374 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,935 | p=0,371 |
| Geschlecht | p=0,768 | p=0,595 |
| Region | p=0,826 | p=0,894 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,843 | p=0,258 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,720 | p=0,894 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,514 | p=0,629 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,697 | p=0,896 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,999 | p=0,893 |
| **Schwellenwert: 5%** | | |
| Alter | p=0,162 | p=0,663 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,511 | p=0,339 |
| Geschlecht | p=0,898 | p=0,360 |
| Region | p=0,691 | p=0,809 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,627 | p=0,684 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,880 | p=0,679 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,268 | p=0,643 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,787 | p=0,317 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,801 | p=0,922 |

| **Schwellenwert: 10%** | | |
|---|---|---|
| Alter | p=0,369 | p=0,850 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,812 | p=0,554 |
| Geschlecht | p=0,630 | p=0,159 |
| Region | p=0,603 | NA |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,305 | p=0,715 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,756 | p=1,000 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,860 | p=0,403 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,959 | p=0,865 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,542 | p=0,773 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des Body Mass Index zu Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-272: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index zu Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,388 | p=0,792 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,888 | p=0,509 |
| Geschlecht | p=0,975 | p=0,626 |
| Region | p=0,037 | p=0,482 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,572 | p=0,341 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,503 | p=0,407 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,064 | p=0,651 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,969 | p=0,837 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,593 | p=0,354 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Region“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher zunächst die Subgruppenergebnisse für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 und anschließend die Schätzer des indirekten Vergleichs innerhalb der Subgruppen dargestellt.

**Subgruppenfaktor „Region“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

Tabelle 4-273: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 – Region; aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%]**<br>**Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Interaktionstest p-Wert** |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | | | |
| Europa | LUM/IVA | 75 | 20,94±2,75 | 72 | 21,29±2,61 | 0,33±1,18 | 0,02 [-0,31;0,35] | |
| | PLA | 72 | 20,69±2,83 | 72 | 21,01±2,78 | 0,33±0,84 | p=0,919 | |
| Nordamerika | LUM/IVA | 91 | 22,21±3,47 | 89 | 22,40±3,25 | 0,32±1,02 | 0,29 [-0,00;0,58] | |
| | PLA | 99 | 21,14±3,08 | 99 | 21,25±2,90 | 0,11±1,10 | p=0,053 | |
| Australien | LUM/IVA | 16 | 22,09±2,70 | 15 | 22,13±2,57 | -0,11±0,92 | -0,11 [-0,72;0,51] | |
| | PLA | 13 | 22,02±2,52 | 13 | 22,02±2,61 | -0,01±0,77 | p=0,722 | |
| **VX12-809-104** | | | | | | | | |
| Europa | LUM/IVA | 59 | 20,34±2,47 | 55 | 20,81±2,36 | 0,46±0,88 | 0,03 [-0,36;0,42] | |
| | PLA | 49 | 20,34±2,81 | 49 | 20,74±3,04 | 0,41±1,13 | p=0,866 | |
| Nordamerika | LUM/IVA | 111 | 21,88±2,84 | 108 | 22,28±2,96 | 0,43±0,83 | 0,49 [0,27;0,71] | |
| | PLA | 122 | 21,21±2,72 | 118 | 21,14±2,76 | -0,05±0,85 | p<0,0001 | |
| Australien | LUM/IVA | 17 | 21,05±3,77 | 17 | 21,10±3,72 | 0,05±1,08 | 0,29 [-0,37;0,96] | |
| | PLA | 16 | 21,62±4,02 | 16 | 21,30±4,13 | -0,32±0,75 | p=0,373 | |

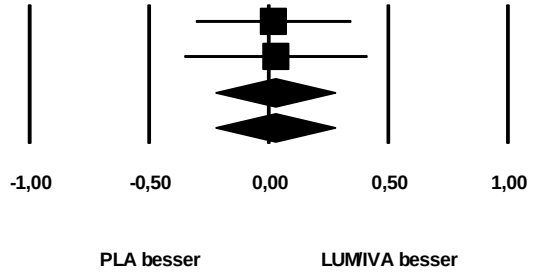
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | |
|---|---|---|---|
| Europa | $I^2$ = 0% | 0,02 [-0,23;0,27]<br>p=0,849 | 0,037 |
| Nordamerika | $I^2$ = 14,1% | 0,42 [0,24;0,59]<br>p<0,001 | |
| Australien | $I^2$ = 0% | 0,07 [-0,36;0,51]<br>p=0,741 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

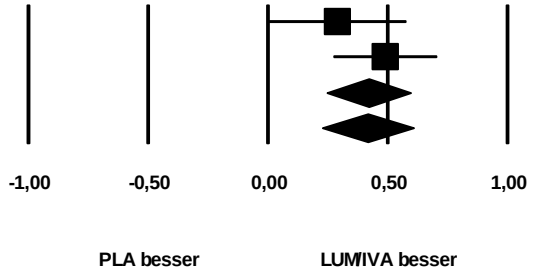
MMRM: mit den Kovariablen: Baselinewert, Alter, Geschlecht, Screening-$FEV_1$%, Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Europe | BMI week 24 | 0,020 | -0,307 | 0,347 | 0,905 |
| | VX12-809-104 | Europe | BMI week 24 | 0,030 | -0,355 | 0,415 | 0,879 |
| Fixed | | | | 0,024 | -0,225 | 0,274 | 0,849 |
| Random | | | | 0,024 | -0,225 | 0,274 | 0,849 |



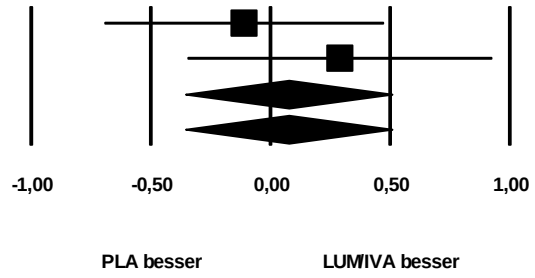

**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | North America | BMI week 24 | 0,290 | -0,000 | 0,580 | 0,050 |
| | VX12-809-104 | North America | BMI week 24 | 0,490 | 0,271 | 0,709 | 0,000 |
| Fixed | | | | 0,417 | 0,243 | 0,592 | 0,000 |
| Random | | | | 0,414 | 0,223 | 0,604 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 14,1%**

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Australia | BMI week 24 | -0,110 | -0,696 | 0,476 | 0,713 |
| | VX12-809-104 | Australia | BMI week 24 | 0,290 | -0,349 | 0,929 | 0,374 |
| Fixed | | | | 0,073 | -0,359 | 0,505 | 0,741 |
| Random | | | | 0,073 | -0,359 | 0,505 | 0,741 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 78: Meta-Analyse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Europa, mitte: Nordamerika, unten: Australien)

In allen drei regionalen Subgruppen liegt jeweils ein numerischer Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo in der Meta-Analyse vor. Für Nordamerika ist der beobachtete Unterschied statistisch signifikant (p<0,001).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Die Region Australien war in der Studie VX14-661-106 nicht mit eingeschlossen. Daher werden indirekte Vergleiche ausschließlich für die beiden Regionen Europa und Nordamerika durchgeführt.

Tabelle 4-274: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 - Region

| | **Differenz der mittleren Änderung [kg/m²]<br>[95%-KI]<br>p-Wert** |
|---|---|
| **Europa** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,071 [-0,082;0,223]<br>p=0,361 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,024 [-0,225;0,274]<br>p=0,849 |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,047 [-0,245;0,339] |
| **Nordamerika** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,018 [-0,269;0,307]<br>p=0,897 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,417 [0,243;0,592]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,398 [-0,735;-0,061] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Während für Europa kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien vorliegt, ist der Unterschied für Nordamerika statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die

Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

#### 4.3.2.1.3.23.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-275: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| **jedwede pulmonale Exazerbation** | | |
| Alter | p=0,022 | p=0,392 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,453 | p=0,987 |
| Geschlecht | p=0,476 | p=0,471 |
| Region | p=0,947 | p=0,450 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,955 | p=0,044 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,073 | p=0,320 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,139 | p=0,713 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,751 | p=0,962 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,142 | p=0,832 |
| **pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe** | | |
| Alter | p=0,262 | p=0,168 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,026 | p=0,432 |
| Geschlecht | p=0,370 | p=0,038 |
| Region | p=0,156 | p=0,360 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,098 | p=0,309 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,404 | p=0,408 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,144 | p=0,305 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,644 | p=0,898 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,762 | p=0,945 |

| **pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung** | | |
|---|---|---|
| Alter | p=0,923 | p=0,964 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,106 | p=0,989 |
| Geschlecht | p=0,757 | p=0,075 |
| Region | p=0,360 | p=0,380 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,426 | p=0,945 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,585 | p=0,275 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,177 | p=0,568 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,995 | p=0,705 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,695 | p=0,436 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für die Operationalisierung jedweder pulmonaler Exazerbation vor; bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline-$FEV_1$%“ für die Operationalisierung pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe. Es werden daher jeweils zunächst die Subgruppenergebnisse für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 und anschließend die Schätzer des indirekten Vergleichs dargestellt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ (jedwede pulomnale Exazerbation) sowie für „Geschlecht“ (pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe) berichtet, da in diesen Fällen ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Jedwede pulmonale Exazerbation – Subgruppenfaktor „Alter“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

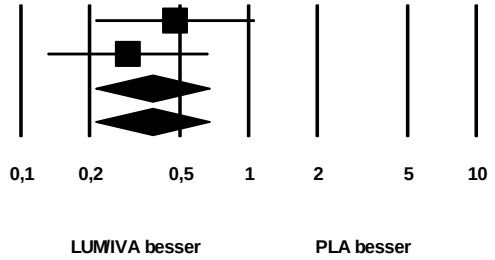
Tabelle 4-276: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen – Alter; aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl mit Ereignis N (%)** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions-test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| **VX12-809-103** | | | | | |
| Alter < 18 Jahre | LUM/IVA<br>PLA | 52<br>53 | 7 (13,5)<br>15 (28,3) | 0,48 [0,21;1,07]<br>p=0,073 | |
| Alter ≥ 18 Jahre | LUM/IVA<br>PLA | 130<br>131 | 48 (36,9)<br>58 (44,3) | 0,83 [0,62;1,12]<br>p=0,229 | |
| **VX12-809-104** | | | | | |
| Alter < 18 Jahre | LUM/IVA<br>PLA | 46<br>43 | 6 (13,0)<br>19 (44,2) | 0,30 [0,13;0,67]<br>p=0,003 | |
| Alter ≥ 18 Jahre | LUM/IVA<br>PLA | 141<br>144 | 48 (34,0)<br>69 (47,9) | 0,71 [0,53;0,95]<br>p=0,019 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | |
| Alter < 18 Jahre | | | $I^2$ = 0% | 0,38 [0,21;0,67]<br>p=0,001 | 0,022 |
| Alter ≥ 18 Jahre | | | $I^2$ = 0% | 0,77 [0,63;0,94]<br>p=0,012 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

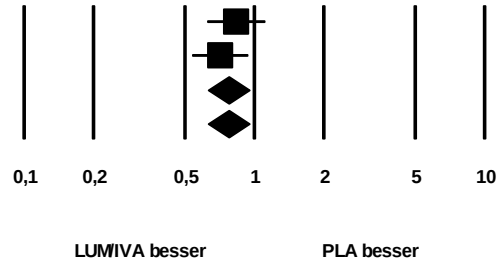
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | < 18 years | any exacerbation week 24 | 0,476 | 0,211 | 1,071 | 0,073 |
| VX12-809-104 | < 18 years | any exacerbation week 24 | 0,295 | 0,130 | 0,669 | 0,003 |
| Fixed | | | 0,375 | 0,211 | 0,668 | 0,001 |
| Random | | | 0,375 | 0,211 | 0,668 | 0,001 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | >= 18 years | any exacerbation week 24 | 0,834 | 0,621 | 1,121 | 0,229 |
| VX12-809-104 | >= 18 years | any exacerbation week 24 | 0,710 | 0,534 | 0,946 | 0,019 |
| Fixed | | | 0,768 | 0,625 | 0,943 | 0,012 |
| Random | | | 0,768 | 0,625 | 0,943 | 0,012 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 79: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Alter < 18 Jahre, unten: Alter ≥ 18 Jahre)

Sowohl für die jüngeren (< 18 Jahre) als auch für die älteren (≥ 18 Jahre) Patienten liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo vor (p=0,001 bzw. p=0,012). Für die jüngeren Patienten ist der Behandlungseffekt mit einem relativen Risiko von 0,38 numerisch deutlicher ausgeprägt als für die älteren (RR=0,77).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-277: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen - Alter

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **Alter < 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,89 [0,52;1,54] p=0,689 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,38 [0,21;0,68] p=0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 2,39 [1,08;5,27] |
| **Alter ≥ 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,68 [0,49;0,93] p=0,018 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,77 [0,63;0,94] p=0,012 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,88 [0,61;1,29] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die unter 18-Jährigen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA im Vergleich zu TEZ/IVA vor. Für die Patienten ab 18 Jahren liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Jedwede pulmonale Exazerbation – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-278: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede) innerhalb von 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Antibiotika = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,59 [0,41;0,84]<br>p=0,004 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,69 [0,48;1,003]<br>p=0,052<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,84 [0,55;1,29] |
| **Antibiotika = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 1,07 [0,67;1,70]<br>p=0,770 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,70 [0,56;0,88]<br>p=0,002<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,55 [0,86;2,81] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Pulmonale Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe – Subgruppenfaktor „Baseline $FEV_1$%“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

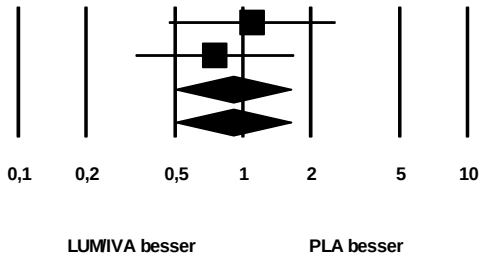
Tabelle 4-279: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen – Baseline $FEV_1$%; aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl mit Ereignis N (%)** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions-test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| **VX12-809-103** | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | LUM/IVA<br>PLA | 12<br>11 | 6 (50,0)<br>5 (45,5) | 1,10 [0,47;2,60]<br>p=0,828 | |
| $FEV_1$% ≥ 40% | LUM/IVA<br>PLA | 168<br>170 | 22 (13,1)<br>46 (27,1) | 0,48 [0,31;0,77]<br>p=0,002 | |
| **VX12-809-104** | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | LUM/IVA<br>PLA | 17<br>17 | 6 (35,3)<br>8 (47,1) | 0,75 [0,33;1,70]<br>p=0,49 | |
| $FEV_1$% ≥ 40% | LUM/IVA<br>PLA | 168<br>168 | 20 (11,9)<br>56 (33,3) | 0,36 [0,23;0,57]<br>p<0,001 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | | | $I^2$ = 0% | 0,90 [0,50;1,63]<br>p=0,726 | 0,026 |
| $FEV_1$% ≥ 40% | | | $I^2$ = 0% | 0,42 [0,30;0,58]<br>p<0,001 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

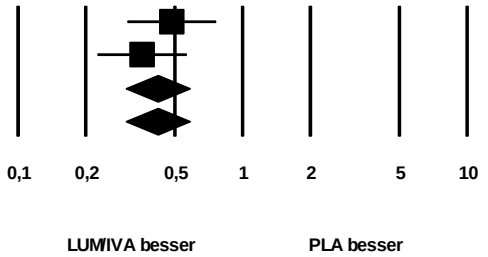
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | FEV1 < 40% at baseline | exacerbation iv antibiotics week 24 | 1,100 | 0,466 | 2,599 | 0,828 |
| VX12-809-104 | FEV1 < 40% at baseline | exacerbation iv antibiotics week 24 | 0,750 | 0,331 | 1,699 | 0,490 |
| Fixed | | | 0,900 | 0,497 | 1,627 | 0,726 |
| Random | | | 0,900 | 0,497 | 1,627 | 0,726 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | FEV1 >= 40% at baseline | exacerbation iv antibiotics week 24 | 0,484 | 0,305 | 0,768 | 0,002 |
| VX12-809-104 | FEV1 >= 40% at baseline | exacerbation iv antibiotics week 24 | 0,357 | 0,225 | 0,568 | 0,000 |
| Fixed | | | 0,416 | 0,300 | 0,577 | 0,000 |
| Random | | | 0,416 | 0,300 | 0,577 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 80: Meta-Analyse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: $FEV_1 < 40\%$, unten: $FEV_1 \geq 40\%$)

Für die Patienten mit höherem Baseline $FEV_1$% liegt in der Meta-Analyse für diese schweren Exazerbationen, die eine Behandlung mit i.v. Antibiotika erforderlich machen, ein sehr ausgeprägter und statistisch signifikanter Effekt vor, der in einer Senkung der Exazerbationshäufigkeit unter Lumacaftor/Ivacaftor besteht (RR=0,42, p<0,001).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-280: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen – Baseline $FEV_1$%

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **$FEV_1$% < 40%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,78 [0,41;1,50] p=0,458 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,90 [0,50;1,63] p=0,726 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,87 [0,36;2,09] |
| **$FEV_1$% ≥ 40%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,57 [0,35;0,91] p=0,019 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,42 [0,30;0,58] p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,36 [0,77;2,43] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Pulmonale Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe – Subgruppenfaktor „Geschlecht“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-281: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen – Geschlecht

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **männlich** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,33 [0,15;0,70]<br>p=0,004 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,39 [0,24;0,65]<br>p<0,001<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,85 [0,34;2,10] |
| **weiblich** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,85 [0,53;1,38]<br>p=0,522 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,53 [0,37;0,75]<br>p<0,001<br>$I^2$=46,2% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,61 [0,89;2,92] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

#### 4.3.2.1.3.23.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-282: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,034 | p=0,329 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,845 | p=0,574 |
| Geschlecht | p=0,475 | p=0,794 |
| Region | p=0,743 | p=0,545 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,894 | p=0,029 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | NA | p=0,275 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,203 | p=0,666 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,610 | p=0,883 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,395 | p=0,695 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für die vor. Es werden daher zunächst die Subgruppenergebnisse für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 und anschließend die Schätzer des indirekten Vergleichs dargestellt.

Zusätzlich wird das Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ berichtet, da in diesem Fall ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Subgruppenfaktor „Alter“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

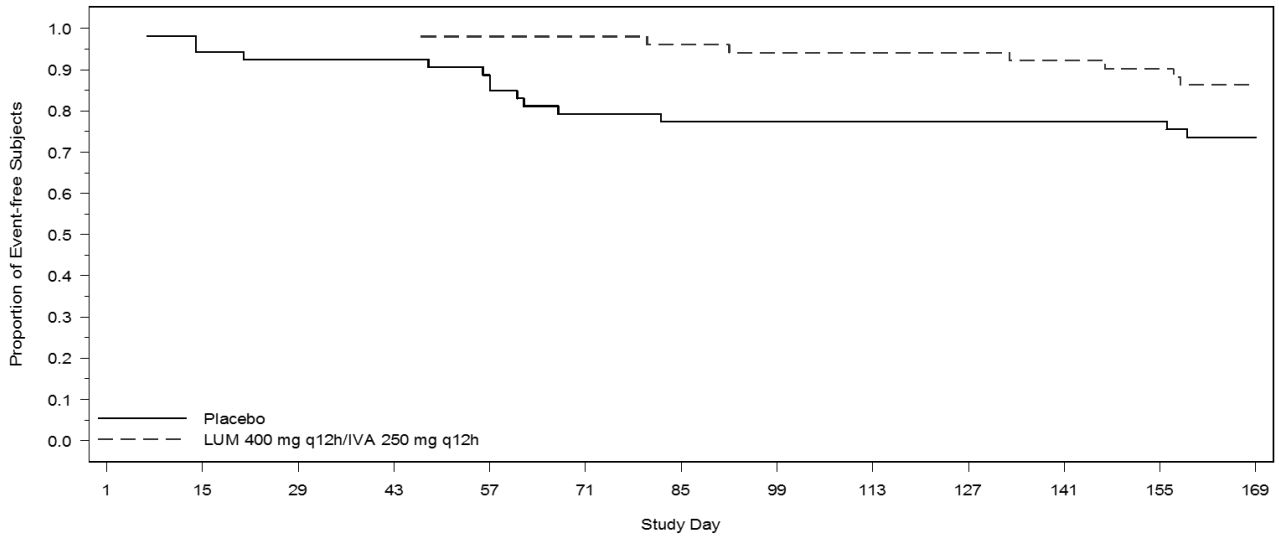
Tabelle 4-283: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – Alter; aus RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)** | **HR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions-test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| **VX12-809-103** | | | | | |
| Alter < 18 Jahre | LUM/IVA<br>PLA | 52<br>53 | 7 (13,5)<br>15 (28,3) | 0,44 [0,18;1,08]<br>p=0,072 | |
| Alter ≥ 18 Jahre | LUM/IVA<br>PLA | 130<br>131 | 48 (36,9)<br>58 (44,3) | 0,75 [0,51;1,10]<br>p=0,141 | |
| **VX12-809-104** | | | | | |
| Alter < 18 Jahre | LUM/IVA<br>PLA | 46<br>43 | 6 (13,0)<br>19 (44,2) | 0,21 [0,09;0,54]<br>p=0,001 | |
| Alter ≥ 18 Jahre | LUM/IVA<br>PLA | 141<br>144 | 48 (34,0)<br>69 (47,9) | 0,64 [0,45;0,93]<br>p=0,019 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | |
| Alter < 18 Jahre | | | $I^2$ = 15,0% | 0,309 [0,162;0,588]<br>p<0,001 | 0,034 |
| Alter ≥ 18 Jahre | | | $I^2$ = 0% | 0,692 [0,530;0,904]<br>p=0,007 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

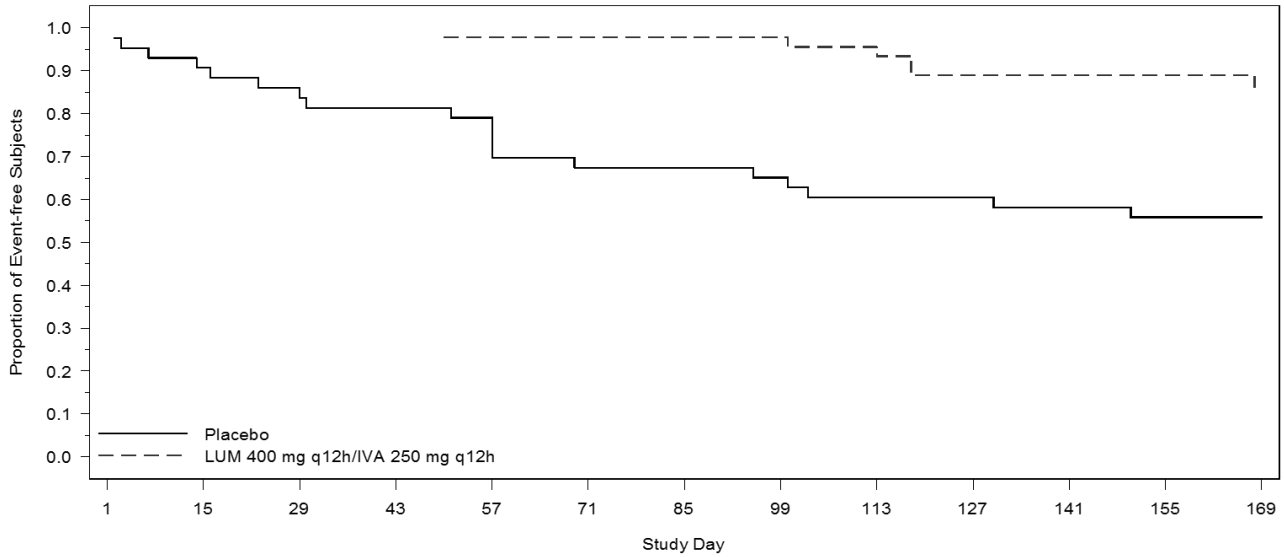
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio

Modell adjustiert für Geschlecht und Screening-$FEV_1$%




Program Name: Draft [VERTEX Server]\103\germandossier\dev\figures\f-ce-pe-tte-age.sas Creation Date and Time: 19OCT2015 9:11

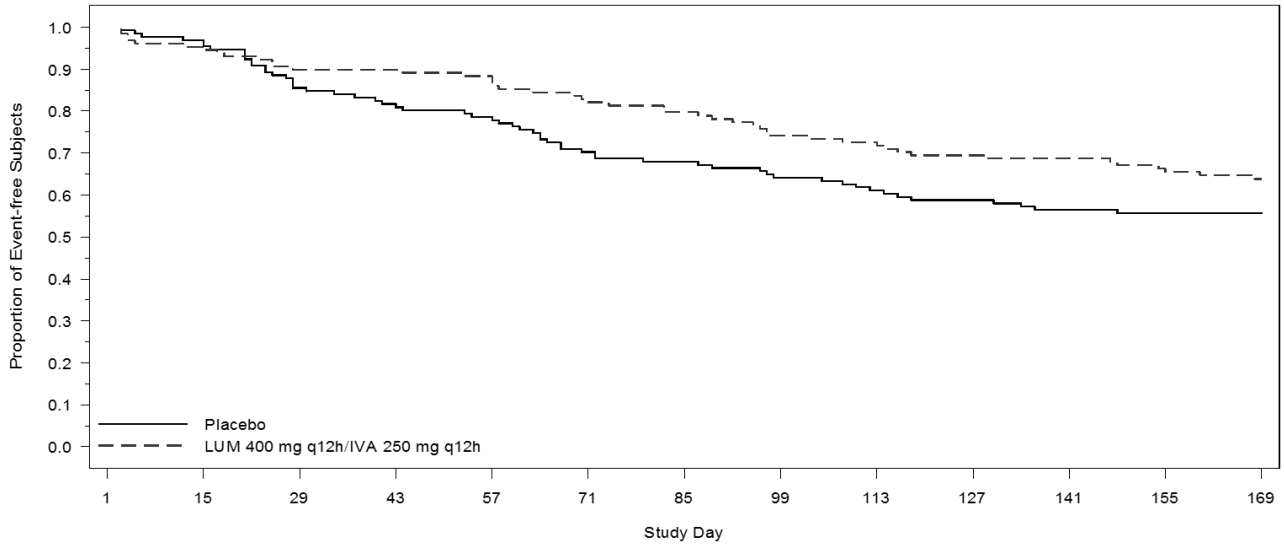
FOOTNOTE:
- Event-free probabilities are cumulative Kaplan-Meier estimates.
- For subjects completed 24 weeks of treatment, those without exacerbation before completion of the study treatment are considered censored at the time of completion of the study treatment or Week 24 visit whichever occurs last; For subjects who prematurely discontinued study treatment, those without exacerbation through the Week 24 visit are considered censored at the time of the Week 24 visit (if no Week 24 visit, then the last visit before the follow-up visit).




Program Name: Draft [VERTEX Server]\104\germandossier\dev\figures\f-ce-pe-tte-age.sas Creation Date and Time: 20OCT2015 11:14

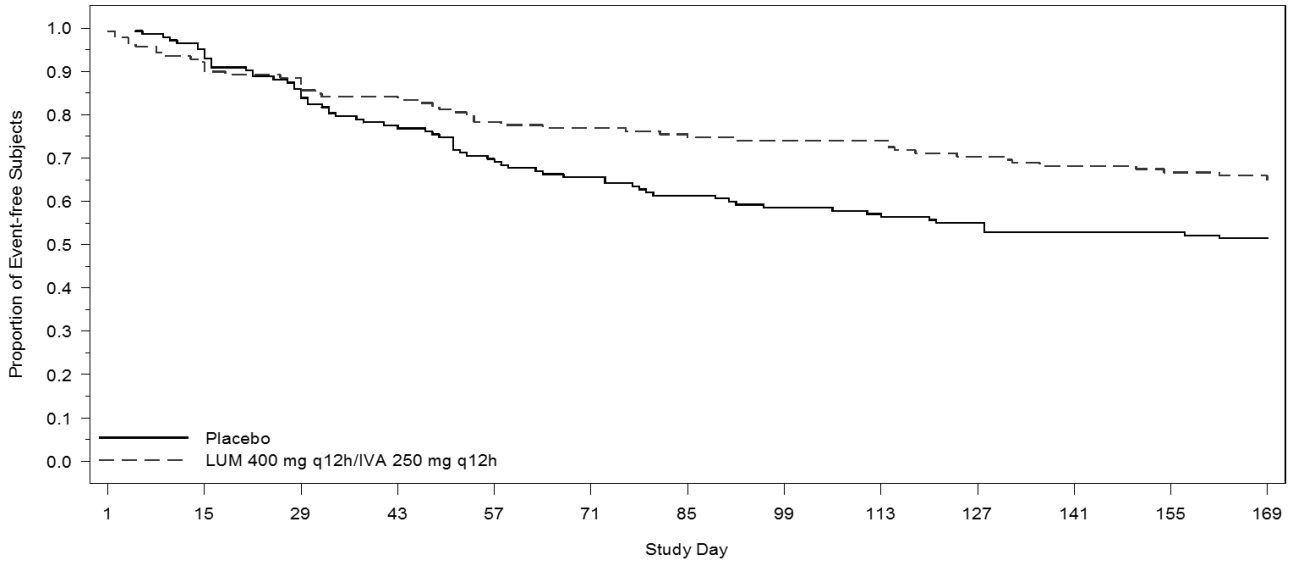
FOOTNOTE:
- Event-free probabilities are cumulative Kaplan-Meier estimates.
- For subjects completed 24 weeks of treatment, those without exacerbation before completion of the study treatment are considered censored at the time of completion of the study treatment or Week 24 visit whichever occurs last; For subjects who prematurely discontinued study treatment, those without exacerbation through the Week 24 visit are considered censored at the time of the Week 24 visit (if no Week 24 visit, then the last visit before the follow-up visit).

Abbildung 81: Kaplan-Meier Plots für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - Subgruppe: Alter < 18 Jahre (oben: Studie -103, unten: Studie -104)




Program Name: Draft [VERTEX Server]\103\germandossier\dev\figures\f-ce-pe-tte-age.sas Creation Date and Time: 19OCT2015 9:11

FOOTNOTE:
- Event-free probabilities are cumulative Kaplan-Meier estimates.
- For subjects completed 24 weeks of treatment, those without exacerbation before completion of the study treatment are considered censored at the time of completion of the study treatment or Week 24 visit whichever occurs last; For subjects who prematurely discontinued study treatment, those without exacerbation through the Week 24 visit are considered censored at the time of the Week 24 visit (if no Week 24 visit, then the last visit before the follow-up visit).

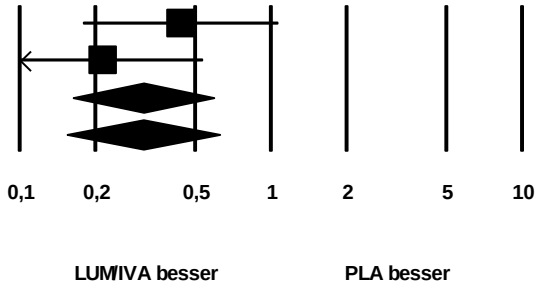



Program Name: Draft [VERTEX Server]\104\germandossier\dev\figures\f-ce-pe-tte-age.sas Creation Date and Time: 20OCT2015 11:14

FOOTNOTE:
- Event-free probabilities are cumulative Kaplan-Meier estimates.
- For subjects completed 24 weeks of treatment, those without exacerbation before completion of the study treatment are considered censored at the time of completion of the study treatment or Week 24 visit whichever occurs last; For subjects who prematurely discontinued study treatment, those without exacerbation through the Week 24 visit are considered censored at the time of the Week 24 visit (if no Week 24 visit, then the last visit before the follow-up visit).

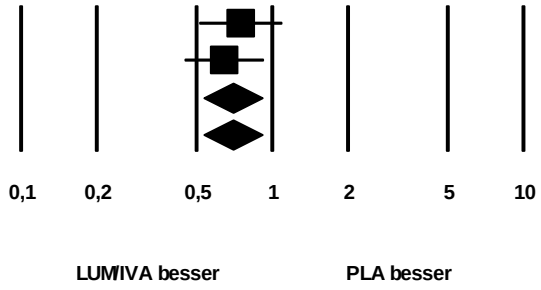
Abbildung 82: Kaplan-Meier Plots für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre (oben: Studie -103, unten: Studie -104)

| | | | Hazard ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | < 18 years | any PE | 0,437 | 0,178 | 1,074 | 0,071 |
| VX12-809-104 | < 18 years | any PE | 0,214 | 0,085 | 0,539 | 0,001 |
| Fixed | | | 0,309 | 0,162 | 0,588 | 0,000 |
| Random | | | 0,308 | 0,153 | 0,621 | 0,001 |




**Heterogenität: I Quadrat = 15,0%**

| | | | Hazard ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | >= 18 years | any PE | 0,749 | 0,509 | 1,102 | 0,142 |
| VX12-809-104 | >= 18 years | any PE | 0,644 | 0,445 | 0,931 | 0,019 |
| Fixed | | | 0,692 | 0,530 | 0,904 | 0,007 |
| Random | | | 0,692 | 0,530 | 0,904 | 0,007 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 83: Meta-Analyse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Alter < 18 Jahre, unten: Alter ≥ 18 Jahre)

Sowohl für die jüngeren (< 18 Jahre) als auch für die älteren (≥ 18 Jahre) Patienten liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo in der meta-analytischen Betrachtung vor (p<0,001 bzw. p=0,007).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-284: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – Alter

| | **Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **Alter < 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,803 [0,416;1,552] p=0,514 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,309 [0,162;0,588] p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 2,599 [1,034;6,531] |
| **Alter ≥ 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,589 [0,403;0,860] p=0,006 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,692 [0,530;0,904] p=0,007 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,851 [0,535;1,353] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die unter 18-Jährigen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA im Vergleich zu TEZ/IVA vor. Für die Patienten ab 18 Jahren liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-285: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika

| | **Hazard Ratio**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Antibiotika = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,489 [0,319;0,750]<br>p=0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,627 [0,468;0,840]<br>p=0,002<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,780 [0,464;1,310] |
| **Antibiotika = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,991 [0,567;1,732]<br>p=0,973 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,605 [0,384;0,952]<br>p=0,030<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,637 [0,797;3,363] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

#### 4.3.2.1.3.23.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-286: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | NA | p=0,116 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,193 | p=0,842 |
| Geschlecht | p=0,497 | p=0,072 |
| Region | p=0,309 | p=0,549 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,151 | p=0,340 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | NA | p=0,340 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,072 | p=0,357 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,631 | p=0,773 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | NA | p=0,817 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-287: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | NA | p=0,481 |
| Baseline-$FEV_1$% | NA | p=0,839 |
| Geschlecht | p=0,802 | p=0,091 |
| Region | p=0,162 | p=0,453 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,661 | p=0,981 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | NA | p=0,958 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,110 | p=0,650 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,980 | p=0,445 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | NA | p=0,322 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-288: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| **mittlere Veränderung** | | |
| Alter | p=0,238 | p=0,004 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,031 | p=0,392 |
| Geschlecht | p=0,926 | p=0,668 |
| Region | p=0,061 | p=0,125 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,764 | p=0,039 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,866 | p=0,669 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,243 | p=0,312 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,640 | p=0,104 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,861 | p=0,040 |
| **Responderanalysen** | | |
| Alter | p=0,185 | p=0,778 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,755 | p=0,302 |
| Geschlecht | p=0,362 | p=0,650 |
| Region | p=0,135 | p=0,553 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,747 | p=0,479 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,985 | p=0,358 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,593 | p=0,229 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,419 | p=0,086 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,120 | p=0,491 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline-$FEV_1$%" liegt ein Beleg für Effektmodifikation für die mittlere Veränderung vor. Es werden daher jeweils zunächst die

Subgruppenergebnisse für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 und anschließend die Schätzer des indirekten Vergleichs dargestellt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Subgruppenfaktoren „Alter“, „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ für die mittlere Veränderung berichtet, da in diesen Fällen ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

Für die Responderanalysen werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für die Responderanalysen auf Subgruppenebene dargestellt.

**Mittlere Veränderung – Subgruppenfaktor „Baseline-$FEV_1$%“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

Tabelle 4-289: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – Baseline-$FEV_1$%; aus RCT für indirekte Vergleiche

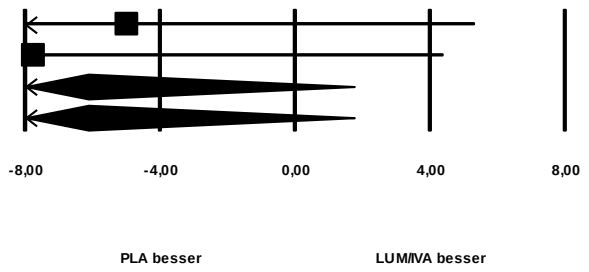
| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%] Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Interaktionstest p-Wert** |
| **VX12-809-103** | | | | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | LUM/IVA | 12 | 70,84±14,04 | 12 | 65,27±21,07 | -5,54±14,44 | -4,99 [-15,96;5,99] | |
| | PLA | 11 | 65,65±22,20 | 11 | 65,65±15,66 | -0,01±9,31 | p=0,354 | |
| $FEV_1$% ≥ 40% | LUM/IVA | 17 | 71,91±21,21 | 14 | 69,07±11,68 | 0,00±23,45 | 1,99 [-1,31;5,28] | |
| | PLA | 18 | 79,65±16,70 | 18 | 75,33±16,41 | -4,32±12,12 | p=0,236 | |
| **VX12-809-104** | | | | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | LUM/IVA | 17 | 51,31±17,41 | 17 | 56,18±20,74 | 4,88±23,94 | -7,76 [-20,42;4,90] | |
| | PLA | 17 | 64,38±13,03 | 17 | 68,64±16,19 | 4,26±12,96 | p=0,221 | |
| $FEV_1$% ≥ 40% | LUM/IVA | 166 | 69,01±17,98 | 162 | 72,37±19,25 | 3,55±18,16 | 3,73 [0,32;7,14] | |
| | PLA | 168 | 67,55±18,72 | 166 | 67,61±19,60 | 0,15±17,42 | p=0,032 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | | | | | | $I^2$ = 0% | -6,15 [-14,04;1,73]<br>p=0,126 | 0,031 |
| $FEV_1$% ≥ 40% | | | | | | $I^2$ = 0% | 2,83 [0,47;5,19]<br>p=0,019 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

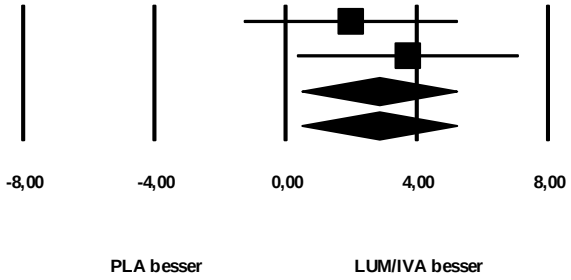
MMRM: mit den Kovariablen: Baselinewert, Alter, Geschlecht, Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | FEV1 < 40% at baseline | CFQR respiratory week 24 | -4,990 | -15,334 | 5,354 | 0,344 |
| | VX12-809-104 | FEV1 < 40% at baseline | CFQR respiratory week 24 | -7,760 | -19,942 | 4,422 | 0,212 |
| Fixed | | | | -6,150 | -14,035 | 1,734 | 0,126 |
| Random | | | | -6,150 | -14,035 | 1,734 | 0,126 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | | Difference in means | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | FEV1 >= 40% at baseline | CFQR respiratory week 24 | 1,990 | -1,293 | 5,273 | 0,235 |
| | VX12-809-104 | FEV1 >= 40% at baseline | CFQR respiratory week 24 | 3,730 | 0,333 | 7,127 | 0,031 |
| Fixed | | | | 2,830 | 0,469 | 5,191 | 0,019 |
| Random | | | | 2,830 | 0,469 | 5,191 | 0,019 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 84: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Baseline-$FEV_1$% < 40%, unten: Baseline-$FEV_1$% ≥ 40%)

Für die Patienten mit niedrigen $FEV_1$%-Werten zu Baseline liegt für den meta-analytischen Schätzer ein numerischer Vorteil für Placebo gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für die Subgruppe der Patienten mit Baseline-$FEV_1$% ≥ 40% ist ein statistisch signifikanter Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo zu erkennen (p=0,019).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-290: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen – Baseline-$FEV_1$%

| | **Differenz der mittleren Änderung [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **$FEV_1$% < 40%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 6,353 [-0,998;13,704] p=0,088 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -6,150 [-14,035;1,734] p=0,126 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 12,503 [1,723;23,283] |
| **$FEV_1$% ≥ 40%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 4,863 [2,874;6,852] p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 2,830 [0,469;5,191] p=0,019 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 2,033 [-1,054;5,120] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die Patienten mit niedrigen $FEV_1$%-Werten zu Baseline (< 40 %) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die Patienten mit $FEV_1$% ≥ 40 % liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Mittlere Veränderung – Subgruppenfaktor „Alter“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-291: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter

| | **Differenz der mittleren Änderung [95%-KI] p-Wert Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Alter < 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,153 [-3,990;3,685]<br>p=0,937 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 4,342 [0,137;8,546]<br>p=0,043<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -4,495 [-10,187;1,198] |
| **Alter ≥ 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 6,628 [4,439;8,817]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,394 [-1,227;4,014]<br>p=0,297<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 5,234 [1,820;8,649] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die Patienten ab 18 Jahren liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die unter 18-Jährigen liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Mittlere Veränderung – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation mit Antibiotika“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-292: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika

| | **Differenz der mittleren Änderung [95%-KI] p-Wert Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Antibiotika = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 6,409 [3,755;9,062]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 2,086 [-0,715;4,887]<br>p=0,144<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 4,323 [0,464;8,181] |
| **Antibiotika = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 2,420 [-0,318;5,157]<br>p=0,083 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 2,746 [-0,968;6,459]<br>p=0,147<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,327 [-4,940;4,287] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die alternative Subgruppe liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Mittlere Veränderung – Subgruppenfaktor „Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-293: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa

| | **Differenz der mittleren Änderung [95%-KI] p-Wert Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **P. aeruginosa = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 6,531 [4,293;8,770]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,945 [-0,592;4,482]<br>p=0,133<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 4,586 [1,203;7,969] |
| **P. aeruginosa = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 1,998 [-1,637;5,632]<br>p=0,279 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 2,532 [-2,063;7,126]<br>p=0,280<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,535 [-6,393;5,324] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die Patienten mit positivem Pseudomonas aeruginosa Besiedelungsstatus zu Baseline liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die Patienten ohne Besiedelung liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

#### 4.3.2.1.3.23.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-294: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Domäne** | **körperliches Wohlbefinden** | | **Rollenfunktion** | | **Vitalität** | | **Gefühlslage** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | |
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,406 | p<0,001 | p=0,931 | p=0,006 | p=0,958 | p=0,039 | p=0,734 | p=0,898 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,442 | p=0,553 | p=0,974 | p=0,538 | p=0,213 | p=0,511 | p=0,665 | p=0,697 |
| Geschlecht | p=0,489 | p=0,249 | p=0,701 | p=0,498 | p=0,516 | p=0,438 | p=0,187 | p=0,265 |
| Region | p=0,749 | p=0,913 | p=0,651 | p=0,872 | p=0,663 | p=0,278 | p=0,990 | p=0,354 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,894 | p=0,030 | p=0,666 | p=0,804 | p=0,551 | p=0,921 | p=0,361 | p=0,492 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,975 | p=0,149 | p=0,933 | p=0,064 | p=0,194 | p=0,038 | p=0,721 | p=0,105 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,278 | p=0,011 | p=0,185 | p=0,061 | p=0,817 | p=0,171 | p=0,847 | p=0,187 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,756 | p=0,006 | p=0,354 | p=0,150 | p=0,436 | p=0,003 | p=0,979 | p=0,056 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,226 | p=0,659 | p=0,034 | p=0,405 | p=0,904 | p=0,083 | p=0,218 | p=0,500 |

| **Domäne** | **soziale Einschränkungen** | | **Körperbild** | | **Essstörungen** | | **Therapiebelastung** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | |
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,754 | p=0,378 | p=0,210 | p=0,146 | p=0,312 | p=0,695 | p=0,133 | p=0,917 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,511 | p=0,483 | p=0,374 | p=0,355 | p=0,738 | p=0,839 | p=0,785 | p=0,707 |
| Geschlecht | p=0,931 | p=0,254 | p=0,877 | p=0,970 | p=0,583 | p=0,544 | p=0,809 | p=0,388 |
| Region | p=0,694 | p=0,701 | p=0,316 | p=0,894 | p=0,002 | p=0,548 | p=0,101 | p=0,682 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,954 | p=0,178 | p=0,980 | p=0,502 | p=0,407 | p=0,122 | p=0,332 | p=0,510 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,986 | p=0,268 | p=0,725 | p=0,847 | p=0,993 | p=0,040 | p=0,760 | p=0,711 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,827 | p=0,146 | p=0,131 | p=0,157 | p=0,403 | p=0,079 | p=0,743 | p=0,496 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,475 | p=0,217 | p=0,446 | p=0,553 | p=0,451 | p=0,014 | p=0,391 | p=0,041 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,181 | p=0,494 | p=0,838 | p=0,666 | p=0,121 | p=0,106 | p=0,850 | p=0,437 |

| **Domäne** | **subjektive Gesundheitseinschätzung** | | **Gewichtsprobleme** | | **gastrointestinale Symptome** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | |
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,709 | p=0,020 | p=0,645 | p=0,374 | p=0,101 | p=0,299 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,366 | p=0,643 | p=0,757 | p=0,763 | p=0,630 | p=0,061 |
| Geschlecht | p=0,705 | p=0,143 | p=0,988 | p=0,838 | p=0,479 | p=0,104 |
| Region | p=0,419 | p=0,941 | p=0,096 | p=0,587 | p=0,432 | p=0,479 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,714 | p=0,655 | p=0,041 | p=0,500 | p=0,326 | p=0,864 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,441 | p=0,342 | p=0,344 | p=0,006 | p=0,373 | p=0,914 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,676 | p=0,056 | p=0,826 | p=0,759 | p=0,775 | p=0,229 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,664 | p=0,019 | p=0,826 | p=0,064 | p=0,925 | p=0,945 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,474 | p=0,387 | p=0,454 | p=0,083 | p=0,347 | p=0,473 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

**Körperliches Wohlbefinden:**

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

Jedoch werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Subgruppenfaktoren „Alter“, „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“, „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ und „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ berichtet, da in diesen Fällen jeweils ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Körperliches Wohlbefinden – Subgruppenfaktor „Alter“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-295: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Alter < 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,323 [-0,691;0,045]<br>p=0,085 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,255 [-0,030;0,540]<br>p=0,079<br>$I^2$=16,7% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,578 [-1,043;-0,113] |
| **Alter ≥ 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,529 [0,326;0,732]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,107 [-0,064;0,277]<br>p=0,221<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,422 [0,157;0,687] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Während für die unter 18-Jährigen ein Vorteil zugunsten von LUM/IVA im Vergleich zu TEZ/IVA vorliegt, ist für die Patienten ab 18 Jahren ein Vorteil zugunsten von TEZ/IVA im

Vergleich zu LUM/IVA gegeben. Die beobachteten Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Körperliches Wohlbefinden – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-296: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Antibiotika = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,406 [0,174;0,637]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,142 [-0,039;0,323]<br>p=0,124<br>$I^2$=40,7% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,264 [-0,031;0,558] |
| **Antibiotika = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,110 [-0,164;0,384]<br>p=0,428 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,118 [-0,132;0,368]<br>p=0,335<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,232 [-0,139;0,603] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Körperliches Wohlbefinden – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-297: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Kochsalzlösung = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,159 [-0,087;0,404]<br>p=0,204 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,225 [0,036;0,415]<br>p=0,020<br>$I^2$=58,3% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,067 [-0,376;0,243] |
| **Kochsalzlösung = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,420 [0,166;0,674]<br>p=0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,015 [-0,216;0,246]<br>p=0,898<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,405 [0,061;0,748] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die Patienten ohne vorangegangene Inhalation von Kochsalzlösung liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die Patienten mit Kochsalzlösung liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Körperliches Wohlbefinden – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-298: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Corticosteroide = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,418 [0,188;0,648]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,110 [-0,083;0,303]<br>p=0,266<br>$I^2$=53,7% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,308 [0,008;0,608] |
| **Corticosteroide = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,060 [-0,217;0,337]<br>p=0,670 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,170 [-0,054;0,394]<br>p=0,137<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,110 [-0,466;0,246] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die Patienten mit vorangegangener Inhalation von Steroiden liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVAvor. Für die Patienten ohne Steroide liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Rollenfunktion:**

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 vor. Es werden daher zunächst die Subgruppenergebnisse für diese Studien und anschließend der Schätzer des indirekten Vergleichs dargestellt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Subgruppenfaktor „Alter“ berichtet, da in diesem Fall ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Rollenfunktion – Subgruppenfaktor „Alter“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-299: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter

| | **Hedges‘ g<br>[95%-KI]<br>p-Wert<br>Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Alter < 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,526 [-1,013;-0,038]<br>p=0,035 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,165 [-0,182;0,513]<br>p=0,351<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,691 [-1,289;-0,092] |
| **Alter ≥ 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,254 [0,053;0,455]<br>p=0,014 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,182 [0,012;0,353]<br>p=0,036<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,072 [-0,192;0,335] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die unter 18-Jährigen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA im Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die Patienten ab 18 Jahren liegt keine

statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Rollenfunktion – Subgruppenfaktor „Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

Tabelle 4-300: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Rollenfunktion – Pseudomonas aeruginosa; aus RCT für indirekte Vergleiche

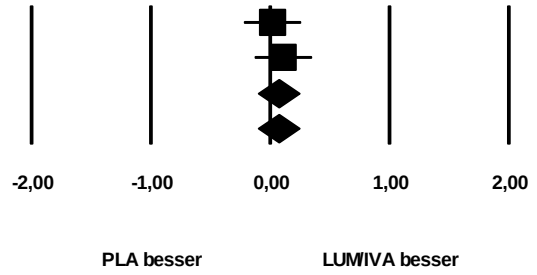
| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%] Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Interaktionstest p-Wert** |
| **VX12-809-103** | | | | | | | | |
| P. aeruginosa = ja | LUM/IVA | 140 | 82,62±16,81 | 134 | 83,52±16,11 | 0,06±12,67 | 0,02 [-0,23;0,26] | |
| | PLA | 122 | 85,59±17,00 | 122 | 84,91±19,06 | -0,68±12,24 | p=0,882 | |
| P. aeruginosa = nein | LUM/IVA | 24 | 83,33±13,69 | 24 | 87,50±16,12 | 4,17±16,11 | 0,55 [0,04;1,06] | |
| | PLA | 44 | 82,40±18,87 | 44 | 77,47±22,28 | -4,93±18,00 | p=0,034 | |
| **VX12-809-104** | | | | | | | | |
| P. aeruginosa = ja | LUM/IVA | 129 | 83,70±15,92 | 125 | 84,07±18,55 | 0,09±18,65 | 0,11 [-0,13;0,36] | |
| | PLA | 132 | 83,21±18,25 | 130 | 81,35±20,30 | -1,80±16,11 | p=0,365 | |
| P. aeruginosa = nein | LUM/IVA | 42 | 84,34±15,20 | 43 | 86,64±12,48 | 2,64±14,11 | 0,41 [-0,04;0,87] | |
| | PLA | 36 | 62,68±12,94 | 36 | 81,79±20,95 | -5,26±15,31 | p=0,076 | |
| **Meta-Analyse mit zufälligen Effekten** | | | | | | | | |
| P. aeruginosa = ja | | | | | | $I^2$ = 0% | 0,07 [-0,11;0,24]<br>p=0,460 | 0,034 |
| P. aeruginosa = nein | | | | | | $I^2$ = 0% | 0,47 [0,14;0,81]<br>p=0,006 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

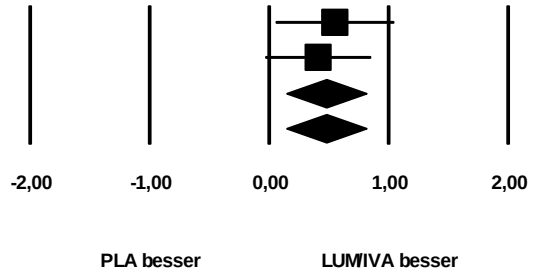
MMRM: mit den Kovariablen: Baselinewert, Alter, Geschlecht, Behandlung, Screening-$FEV_1$%, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | P. aeruginosa: pos | CFQR role week 24 | 0,020 | -0,224 | 0,264 | 0,872 |
| | VX12-809-104 | P. aeruginosa: pos | CFQR role week 24 | 0,110 | -0,134 | 0,354 | 0,377 |
| Fixed | | | | 0,065 | -0,107 | 0,237 | 0,460 |
| Random | | | | 0,065 | -0,107 | 0,237 | 0,460 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | P. aeruginosa: neg | CFQR role week 24 | 0,550 | 0,049 | 1,051 | 0,031 |
| | VX12-809-104 | P. aeruginosa: neg | CFQR role week 24 | 0,410 | -0,038 | 0,858 | 0,073 |
| Fixed | | | | 0,472 | 0,138 | 0,806 | 0,006 |
| Random | | | | 0,472 | 0,138 | 0,806 | 0,006 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 85: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Rollenfunktion; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: P. aeruginosa=pos., unten: P. aeruginosa=neg.)

Sowohl für die Patienten mit als auch ohne Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* liegt für den meta-analytischen Schätzer ein numerischer Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo vor. Für die Subgruppe der Patienten ohne Besiedelung ist der beobachtete Unterschied zudem statistisch signifikant (p=0,006).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-301: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion' des CFQ-R über 24 Wochen – Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa

| | **Hedges' g [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **P. aeruginosa = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,175 [-0,039;0,389] p=0,109 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,065 [-0,107;0,237] p=0,460 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,110 [-0,165;0,385] |
| **P. aeruginosa = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,017 [-0,349;0,383] p=0,927 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,472 [0,138;0,806] p=0,006 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,455 [-0,951;0,041] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Vitalität:**

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

Jedoch werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Subgruppenfaktoren „Alter“, „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ und „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ berichtet, da in diesen Fällen jeweils ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Vitalität – Subgruppenfaktor „Alter“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-302: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter

| | **Hedges‘ g<br>[95%-KI]<br>p-Wert<br>Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Alter < 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,286 [-0,767;0,196]<br>p=0,240 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,114 [-0,240;0,468]<br>p=0,529<br>$I^2$=42,1% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,400 [-0,997;0,198] |
| **Alter ≥ 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,267 [0,066;0,468]<br>p=0,009 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,116 [-0,053;0,284]<br>p=0,179<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,151 [-0,111;0,413] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Vitalität – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-303: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren

| | **Hedges‘ g<br>[95%-KI]<br>p-Wert<br>Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Bronchodilatatoren = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,198 [0,004;0,392]<br>p=0,046 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,085 [-0,077;0,247]<br>p=0,304<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,113 [-0,140;0,366] |
| **Bronchodilatatoren = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,475 [-1,090;0,140]<br>p=0,127 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,464 [-0,084;1,011]<br>p=0,097<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,939 [-1,762;-0,116] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die Patienten ohne vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA im Vergleich zu TEZ/IVA vor. Für die Patienten mit Bronchodilatatoren liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Vitalität – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-304: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Corticosteroide = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,300 [0,064;0,537]<br>p=0,013 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,060 [-0,140;0,260]<br>p=0,557<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,240 [-0,069;0,550] |
| **Corticosteroide = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,103 [-0,404;0,199]<br>p=0,503 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,184 [-0,054;0,422]<br>p=0,131<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,587 [-0,671;0,098] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Essstörungen:**

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Region“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 vor. Es werden daher zunächst die Subgruppenergebnisse dieser Studien und anschließend der Schätzer des indirekten Vergleichs dargestellt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Subgruppenfaktoren „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ und „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ berichtet, da in diesen Fällen jeweils Belege für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegen.

**Essstörungen – Subgruppenfaktor „Region“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

Tabelle 4-305: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Essstörungen – Region; aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24**<br>**Mittelwert ± SD**<br>**[%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24**<br>**[%]**<br>**Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert** | **Interaktionstest p-Wert** |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD**<br>**[%]** | **N** | **Mittelwert ± SD**<br>**[%]** | | | |
| **VX12-809-103** | | | | | | | | |
| Europa | LUM/IVA | 75 | 92,08±11,97 | 70 | 92,70±13,88 | 0,08±12,34 | 0,13 [-0,20;0,46] | |
| | PLA | 72 | 91,98±15,84 | 71 | 90,77±18,31 | -1,25±12,09 | p=0,443 | |
| Nordamerika | LUM/IVA | 90 | 91,12±17,40 | 88 | 91,55±14,58 | 0,64±15,47 | 0,12 [-0,17;0,41] | |
| | PLA | 99 | 92,71±15,48 | 99 | 91,48±15,04 | -1,23±12,17 | p=0,405 | |
| Australien | LUM/IVA | 16 | 84,03±19,87 | 15 | 82,97±19,18 | 0,01±27,84 | -0,68 [-1,46;0,10] | |
| | PLA | 13 | 94,88±8,62 | 13 | 96,58±7,00 | 1,71±10,96 | p=0,085 | |

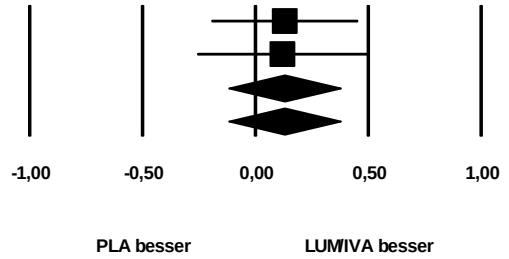
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **VX12-809-104** | | | | | | | | |
| Europa | LUM/IVA<br>PLA | 59<br>49 | 93,60±12,75<br>88,89±19,11 | 56<br>49 | 93,06±14,30<br>89,35±15,86 | -0,40±14,97<br>0,46±19,10 | 0,12 [-0,26;0,51]<br>p=0,534 | |
| Nordamerika | LUM/IVA<br>PLA | 110<br>122 | 92,73±14,54<br>91,81±15,43 | 108<br>120 | 91,88±15,38<br>86,95±19,84 | -0,83±12,36<br>-4,81±15,82 | 0,29 [0,02;0,55]<br>p=0,033 | |
| Australien | LUM/IVA<br>PLA | 17<br>16 | 92,81±14,14<br>94,44±14,64 | 17<br>16 | 81,70±27,49<br>95,14±16,72 | -11,11±18,42<br>0,69±6,37 | -0,80 [-1,52;-0,08]<br>p=0,031 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | | | | |
| Europa | | | | | | $I^2$ = 0% | 0,13 [-0,12;0,37]<br>p=0,320 | 0,002 |
| Nordamerika | | | | | | $I^2$ = 0% | 0,21 [0,02;0,41]<br>p=0,032 | |
| Australien | | | | | | $I^2$ = 0% | -0,74 [-1,25;-0,24]<br>p=0,004 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

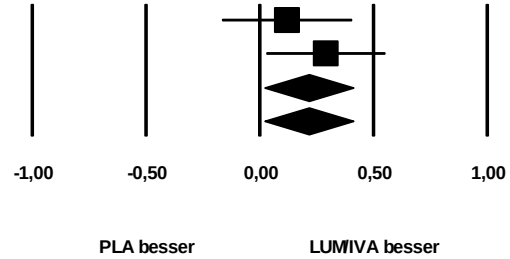
MMRM: mit den Kovariablen: Baselinewert, Alter, Geschlecht, Behandlung, Screening-$FEV_1$%, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Europe | CFQR eat week 24 | 0,130 | -0,197 | 0,457 | 0,436 |
| | VX12-809-104 | Europe | CFQR eat week 24 | 0,120 | -0,260 | 0,500 | 0,536 |
| Fixed | | | | 0,126 | -0,122 | 0,374 | 0,320 |
| Random | | | | 0,126 | -0,122 | 0,374 | 0,320 |



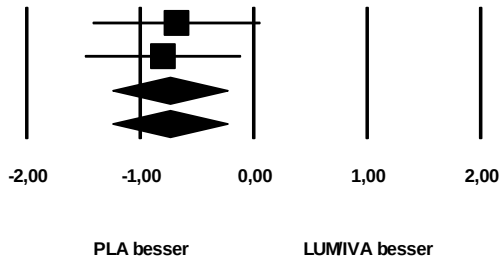

**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | North America | CFQR eat week 24 | 0,120 | -0,168 | 0,408 | 0,414 |
| | VX12-809-104 | North America | CFQR eat week 24 | 0,290 | 0,026 | 0,554 | 0,031 |
| Fixed | | | | 0,213 | 0,018 | 0,407 | 0,032 |
| Random | | | | 0,213 | 0,018 | 0,407 | 0,032 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | Australia | CFQR eat week 24 | -0,680 | -1,424 | 0,064 | 0,073 |
| | VX12-809-104 | Australia | CFQR eat week 24 | -0,800 | -1,492 | -0,108 | 0,023 |
| Fixed | | | | -0,744 | -1,251 | -0,238 | 0,004 |
| Random | | | | -0,744 | -1,251 | -0,238 | 0,004 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 86: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Essstörungen; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Europa, mitte: Nordamerika, unten: Australien)

Sowohl für Europa als auch für Nordamerika liegt in der Meta-Analyse ein numerischer Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo vor. Für die Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ist der beobachtete Unterschied zudem statistisch signifikant (p=0,032). Im Falle von Australien ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor zu erkennen (p=0,004).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Die Region Australien war in der Studie VX14-661-106 nicht mit eingeschlossen. Daher werden indirekte Vergleiche ausschließlich für die beiden Regionen Europa und Nordamerika durchgeführt.

Tabelle 4-306: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R über 24 Wochen – Region

| | **Hedges' g [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **Europa** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,159 [-0,044;0,362] p=0,124 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,126 [-0,122;0,374] p=0,320 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,033 [-0,287;0,354] |
| **Nordamerika** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,042 [-0,392;0,309] p=0,815 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,213 [0,018;0,407] p=0,032 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,255 [-0,655;0,146] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Essstörungen – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-307: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Bronchodilatatoren = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,137 [-0,047;0,322]<br>p=0,144 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,105 [-0,046;0,256]<br>p=0,174<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,032 [-0,206;0,271] |
| **Bronchodilatatoren = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,445 [-1,026;0,136]<br>p=0,130 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,103 [-0,400;0,605]<br>p=0,689<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,548 [-1,316;0,220] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Essstörungen – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

### Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:

Tabelle 4-308: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Corticosteroiden = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,189 [-0,039;0,416]<br>p=0,105 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,036 [-0,153;0,226]<br>p=0,707<br>$I^2$=6,2% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,153 [-0,144;0,449] |
| **Corticosteroiden = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,080 [-0,357;0,198]<br>p=0,572 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,151 [-0,073;0,375]<br>p=0,187<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,231 [-0,587;0,126] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Therapiebelastung:**

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

Jedoch wird das Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ berichtet, da in diesem Fall ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Therapiebelastung – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-309: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Corticosteroiden = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,418 [0,188;0,648]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,101 [-0,090;0,293]<br>p=0,300<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,317 [0,018;0,617] |
| **Corticosteroiden = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,107 [-0,170;0,385]<br>p=0,446 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,028 [-0,252;0,196]<br>p=0,808<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,135 [-0,221;0,492] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für die Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die Patienten ohne Steroide liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu beachten, dass die Bucher-Methode des indirekten Vergleichs die Angabe eines p-Wertes nicht vorsieht. Die Entscheidung über die statistische Signifikanz des indirekten Effektschätzers erfolgt daher über die Konfidenzintervall-Ausschlussregel, die dies für die angegebenen 95% Konfidenzintervalle wie üblich mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit ermöglicht.

**Subjektive Gesundheitseinschätzung:**

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

Jedoch werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Subgruppenfaktoren „Alter“ und „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ berichtet, da in diesen Fällen jeweils ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Subjektive Gesundheitseinschätzung – Subgruppenfaktor „Alter“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-310: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne , subjektive Gesundheitseinschätzung ‘ des CFQ-R über 24 Wochen – Alter

| | **Hedges‘ g<br>[95%-KI]<br>p-Wert<br>Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Alter < 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,258 [-0,739;0,223]<br>p=0,287 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,203 [-0,147;0,552]<br>p=0,255<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,461 [-1,056;0,133] |
| **Alter ≥ 18 Jahre** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,378 [0,177;0,580]<br>p<0,001 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,129 [-0,042;0,299]<br>p=0,139<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,249 [-0,015;0,513] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Subjektive Gesundheitseinschätzung – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-311: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Corticosteroiden = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,376 [0,140;0,613]<br>p=0,002 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,110 [-0,090;0,310]<br>p=0,282<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,266 [-0,044;0,576] |
| **Corticosteroiden = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,023 [-0,324;0,279]<br>p=0,882 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,179 [-0,058;0,415]<br>p=0,138<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,202 [-0,585;0,181] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Gewichtsprobleme:**

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 vor. Es werden daher zunächst die Subgruppenergebnisse dieser Studien und anschließend der Schätzer des indirekten Vergleichs dargestellt.

Zusätzlich werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ berichtet, da in diesem Fall Belege für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Gewichtsprobleme – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

Tabelle 4-312: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Gewichtsprobleme – vorangegangene Inhalation von Antibiotika; aus RCT für indirekte Vergleiche

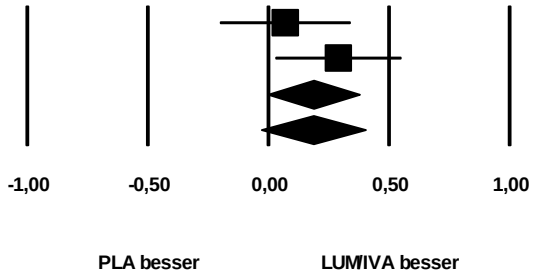
| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | **Interaktionstest p-Wert** |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%] Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | |
| **VX12-809-103** | | | | | | | | |
| Antibiotika = ja | LUM/IVA | 104 | 76,29±33,39 | 101 | 77,89±30,66 | 2,33±28,13 | 0,07 [-0,20;0,35] | |
| | PLA | 108 | 74,38±33,99 | 109 | 74,93±30,15 | 0,62±27,71 | p=0,589 | |
| Antibiotika = nein | LUM/IVA | 60 | 80,56±33,78 | 58 | 76,44±34,77 | -3,45±27,70 | -0,22 [-0,59;0,15] | |
| | PLA | 57 | 73,10±33,00 | 57 | 76,61±29,53 | 3,51±27,94 | p=0,239 | |
| **VX12-809-104** | | | | | | | | |
| Antibiotika = ja | LUM/IVA | 103 | 74,76±33,81 | 102 | 78,44±28,78 | 4,34±29,46 | 0,29 [0,02;0,55] | |
| | PLA | 126 | 74,60±31,68 | 125 | 71,20±32,34 | -3,73±25,82 | p=0,033 | |
| Antibiotika = nein | LUM/IVA | 68 | 72,55±35,01 | 66 | 76,27±32,44 | 2,52±26,98 | -0,12 [-0,51;0,27] | |
| | PLA | 42 | 75,40±34,58 | 41 | 79,67±31,52 | 4,87±32,11 | p=0,546 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | | | | |
| Antibiotika = ja | | | | | | $I^2$ = 22,4% | 0,18 [-0,01;0,37]<br>p=0,057 | 0,041 |
| Antibiotika = nein | | | | | | $I^2$ = 0% | -0,17 [-0,44;0,09]<br>p=0,203 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

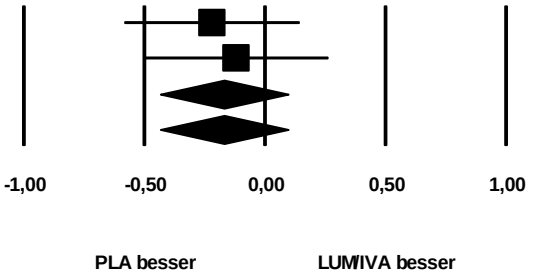
MMRM: mit den Kovariablen: Baselinewert, Geschlecht, Behandlung, Screening-$FEV_1$%, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | antibiotic use: yes | CFQR weight week 24 | 0,070 | -0,203 | 0,343 | 0,616 |
| | VX12-809-104 | antibiotic use: yes | CFQR weight week 24 | 0,290 | 0,026 | 0,554 | 0,031 |
| Fixed | | | | 0,184 | -0,006 | 0,374 | 0,057 |
| Random | | | | 0,183 | -0,032 | 0,399 | 0,096 |




**Heterogenität: I Quadrat = 22,4%**

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | antibiotic use: no | CFQR weight week 24 | -0,220 | -0,586 | 0,146 | 0,239 |
| | VX12-809-104 | antibiotic use: no | CFQR weight week 24 | -0,120 | -0,506 | 0,266 | 0,542 |
| Fixed | | | | -0,173 | -0,438 | 0,093 | 0,203 |
| Random | | | | -0,173 | -0,438 | 0,093 | 0,203 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 87: Meta-Analyse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen: Gewichtsprobleme; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: Antibiotika=ja, unten: Antibiotika=nein)

Der meta-analytische Schätzer zeigt für Patienten mit inhalativen Antibiotika in der Vortherapie einen numerischen Vorteil zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor, für Patienten ohne inhalativen Antibiotika zugunsten von Placebo. Für beide Subgruppen ist der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant.

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-313: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Antibiotika

| | **Hedges' g [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **Antibiotika = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,066 [-0,175;0,307] p=0,590 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,184 [-0,006;0,374] p=0,057 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,118 [-0,425;0,189] |
| **Antibiotika = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,060 [-0,350;0,230] p=0,685 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,173 [-0,438;0,093] p=0,203 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,113 [-0,280;0,506] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Gewichtsprobleme – Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“:**

### Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:

Tabelle 4-314: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R über 24 Wochen – vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren

| | **Hedges‘ g**<br>**[95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **Bronchodilatatoren = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,096 [-0,098;0,290]<br>p=0,329 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,107 [-0,053;0,268]<br>p=0,190<br>$I^2$=49,4% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,012 [-0,262;0,241] |
| **Bronchodilatatoren = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,662 [-1,285;-0,039]<br>p=0,038 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,172 [-0,704;0,359]<br>p=0,525<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:**<br>**TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,490 [-1,309;0,329] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

#### 4.3.2.1.3.23.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-315: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Domäne** | **körperliches Wohlbefinden** | | **Vitalität** | | **Gefühlslage** | | **Schulaktivitäten** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | |
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter[b] | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,817 | NA | p=0,450 | NA | p=0,922 | NA | p=0,457 | NA |
| Geschlecht | p=0,598 | p=0,566 | p=0,114 | p=0,574 | p=0,401 | p=0,665 | p=0,405 | p=0,141 |
| Region | p=0,074 | p=0,022 | p=0,995 | p=0,779 | p=0,557 | p=0,386 | p=0,239 | p=0,982 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,457 | p=0,736 | p=0,876 | p=0,700 | p=0,339 | p=0,943 | p=0,794 | p=0,135 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | NA | p=0,224 | NA | p=0,036 | NA | p=0,147 | NA | p=0,457 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,510 | p=0,496 | p=0,193 | p=0,631 | p=0,604 | p=0,958 | NA | p=0,341 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,859 | p=0,212 | p=0,663 | p=0,350 | p=0,928 | p=0,781 | p=0,952 | p=0,864 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,093 | p=0,145 | p=0,755 | p=0,152 | p=0,960 | p=0,496 | p=0,037 | p=0,101 |

| **Domäne** | **Körperbild** | | **Essstörungen** | | **Therapiebelastung** | | **subjektive Gesundheitseinschätzung** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | |
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter[b] | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,479 | NA | p=0,269 | NA | p=0,307 | NA | p=0,697 | NA |
| Geschlecht | p=0,555 | p=0,744 | p=0,275 | p=0,733 | p=0,399 | p=0,844 | p=0,971 | p=0,903 |
| Region | p=0,914 | p=0,428 | p=0,265 | p=0,697 | p=0,583 | p=0,816 | p=0,327 | p=0,253 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,379 | p=0,527 | p=0,805 | p=0,914 | p=0,989 | p=0,878 | p=0,261 | p=0,645 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | NA | p=0,067 | NA | p=0,350 | NA | p=0,675 | NA | p=0,002 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,380 | p=0,863 | p=0,706 | p=0,804 | p=0,468 | p=0,474 | p=0,212 | p=0,885 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,145 | p=0,490 | p=0,455 | p=0,720 | p=0,235 | p=0,242 | p=0,458 | p=0,238 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,642 | p=0,346 | p=0,602 | p=0,562 | p=0,705 | p=0,484 | p=0,579 | p=0,673 |

| **Domäne** | **respiratorische Symptome** | | **Gewichtsprobleme** | | **gastrointestinale Symptome** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | | **Interaktions-p-Werte** | |
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter[b] | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,511 | NA | p=0,024 | NA | p=0,492 | NA |
| Geschlecht | p=0,324 | p=0,177 | p=0,323 | p=0,936 | p=0,229 | p=0,641 |
| Region | p=0,841 | p=0,336 | p=0,982 | p=0,769 | p=0,627 | p=0,531 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,500 | p=0,724 | p=0,428 | p=0,063 | p=0,549 | p=0,325 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | NA | p=0,419 | NA | p=0,604 | NA | p=0,937 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,479 | p=0,612 | NA | p=0,360 | p=0,788 | p=0,821 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,977 | p=0,327 | p=0,650 | p=0,209 | p=0,930 | p=0,423 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,136 | p=0,899 | p=0,128 | p=0,638 | p=0,845 | p=0,512 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.
[b] Für den Faktor ”Alter” kann kein Interaktionstest angegeben werden, da der CFQ-R für Eltern/Betreuer nur für Kinder ausgefüllt wird.
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

**Vitalität:**

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

Für die Studie VX14-661-106 liegt zwar ein Beleg für Effektmodifikation für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ vor. Da jedoch die Patientenzahl für diese Studie nicht mindestens zehn Patienten in beiden Subgruppen umfasst, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

**Schulaktivitäten:**

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 vor. Es werden daher zunächst die Subgruppenergebnisse dieser Studien und anschließend der Schätzer des indirekten Vergleichs dargestellt.

**Schulaktivitäten – Subgruppenfaktor „Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

Tabelle 4-316: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer Veränderung der Punktzahl in 11 respiratorischen Domänen über 24 Wochen: Schulaktivitäten – Pseudomonas aeruginosa; aus RCT für indirekte Vergleiche

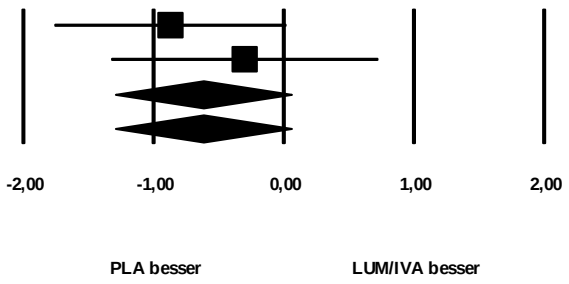
| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **Deskriptive Analyse** | | | | | **Adjustierte Analyse: MMRM** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Baseline** | | **Woche 24** | | | | |
| | | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **N** | **Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]** | **Mittlere Änderung zu Woche 24 [%] Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert** | **Interaktionstest p-Wert** |
| **VX12-809-103** | | | | | | | | |
| P. aeruginosa = pos. | LUM/IVA | 10 | 81,13±15,74 | 8 | 58,33±23,59 | -20,83±28,75 | -0,87 [-1,83;0,09] | |
| | PLA | 12 | 81,49±18,55 | 12 | 75,47±29,35 | -6,02±24,99 | p=0,073 | |
| P. aeruginosa = neg. | LUM/IVA | 7 | 73,03±29,30 | 6 | 72,23±19,57 | 1,85±23,72 | 0,40 [-0,80;1,60] | |
| | PLA | 6 | 72,25±9,29 | 6 | 66,68±17,22 | -5,55±11,64 | p=0,472 | |
| **VX12-809-104** | | | | | | | | |
| P. aeruginosa = pos. | LUM/IVA | 6 | 94,45±6,08 | 5 | 82,24±16,83 | -11,10±22,20 | -0,30 [-1,45;0,84] | |
| | PLA | 9 | 72,84±26,72 | 10 | 73,35±25,23 | -2,47±20,60 | p=0,572 | |
| P. aeruginosa = neg. | LUM/IVA | 7 | 77,80±19,23 | 8 | 80,58±19,45 | 1,59±11,87 | 0,44 [-0,62;1,51] | |
| | PLA | 8 | 77,79±23,01 | 9 | 69,16±26,52 | -8,34±33,98 | p=0,385 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | | | | |
| P. aeruginosa = pos. | | | | | | $I^2$ = 0% | -0,63 [-1,30;0,05]<br>p=0,070 | 0,037 |
| P. aeruginosa = neg. | | | | | | $I^2$ = 0% | 0,42 [-0,29;1,13]<br>p=0,246 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

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

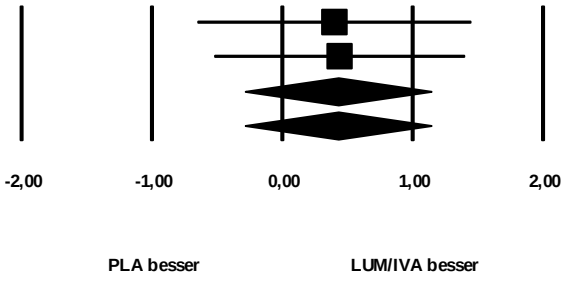
MMRM: mit den Kovariablen: Baselinewert, Alter, Geschlecht, Behandlung, Screening-$FEV_1$%, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | P. aeruginosa: pos | CFQR parents school week 24 | -0,870 | -1,766 | 0,026 | 0,057 |
| | VX12-809-104 | P. aeruginosa: pos | CFQR parents school week 24 | -0,300 | -1,330 | 0,730 | 0,568 |
| Fixed | | | | -0,625 | -1,300 | 0,051 | 0,070 |
| Random | | | | -0,625 | -1,300 | 0,051 | 0,070 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | | Hedges's g | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | P. aeruginosa: neg | CFQR parents school week 24 | 0,400 | -0,656 | 1,456 | 0,458 |
| | VX12-809-104 | P. aeruginosa: neg | CFQR parents school week 24 | 0,440 | -0,526 | 1,406 | 0,372 |
| Fixed | | | | 0,422 | -0,291 | 1,134 | 0,246 |
| Random | | | | 0,422 | -0,291 | 1,134 | 0,246 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden obigen Tabelle sind den Ungenauigkeiten durch gerundete Angaben im Studienbericht bzw. den Zusatzanalysen geschuldet, die beim Durchführen der Meta-Analyse nicht zu vermeiden sind.

Abbildung 88: Meta-Analyse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen: Schulaktivitäten; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: P. aeruginosa=pos., unten: P. aeruginosa=neg.)

Während für die Subgruppe der Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* Besiedelung Besiedelung ein numerischer Vorteil zugunsten von Placebo vorliegt, ist für die Patienten ohne Besiedelung ein numerischer Vorteil zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor zu erkennen. Für beide Subgruppen ist der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant.

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-317: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Schulaktivitäten' über 24 Wochen – Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa

| | **Hedges' g [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **P. aeruginosa = ja** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,303 [-1,064;0,458] p=0,421 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | -0,625 [-1,300;0,051] p=0,070 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,322 [-0,695;1,340] |
| **P. aeruginosa = nein** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | -0,342 [-1,270;0,584] p=0,448 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,422 [-0,291;1,134] p=0,246 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | -0,764 [-1,931;0,404] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Subjektive Gesundheitseinschätzung:**

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

Für die Studie VX14-661-106 liegt zwar ein Beleg für Effektmodifikation für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren“ vor. Da jedoch die Patientenzahl für diese Studie nicht mindestens zehn Patienten in beiden Subgruppen umfasst, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

**Gewichtsprobleme:**

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline-$FEV_1$%“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 vor. Da jedoch die Patientenzahl für diese Studie nicht mindestens zehn Patienten in beiden Subgruppen umfasst, wird auf die Darstellung von Subgruppenergebnissen sowie die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

#### 4.3.2.1.3.23.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

Da für diesen Endpunkt keine Ereignisse auftraten, werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-318: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,979 | p=0,109 |
| Baseline-$FEV_1$% | NA | NA |
| Geschlecht | p=0,514 | p=0,144 |
| Region | p=0,678 | p=0,774 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,749 | p=0,317 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,852 | p=0,640 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,608 | p=0,611 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,141 | p=0,825 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,216 | p=0,700 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-319: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,882 | p=0,653 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,594 | p=0,475 |
| Geschlecht | p=0,784 | p=0,047 |
| Region | p=0,191 | p=0,208 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,446 | p=0,447 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,335 | p=0,847 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,070 | p=0,611 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,351 | p=0,641 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,420 | p=0,970 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

Jedoch werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für den Subgruppenfaktor „Geschlecht“ berichtet, da in diesem Fall ein Beleg für Effektmodifikation in der Studie VX14-661-106 vorliegt.

**Subgruppenfaktor „Geschlecht“:**

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-320: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – Geschlecht

| | **Relatives Risiko<br>[95%-KI]<br>p-Wert<br>Heterogenität Meta-Analyse** |
|---|---|
| **männlich** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,37 [0,17;0,81]<br>p=0,012 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,64 [0,41;0,98]<br>p=0,041<br>$I^2$=0% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,59 [0,24;1,42] |
| **weiblich** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,95 [0,57;1,58]<br>p=0,845 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,59 [0,41;0,83]<br>p=0,003<br>$I^2$=7,4% |
| **indirekter Vergleich:<br>TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,62 [0,87;3,01] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effektender Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (eigene Berechnungen)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

#### 4.3.2.1.3.23.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-321: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,201 | p=0,883 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,160 | p=1,000 |
| Geschlecht | p=0,215 | p=0,080 |
| Region | p=0,897 | p=0,163 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,624 | p=0,948 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,948 | NA |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,259 | p=0,385 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,389 | p=0,948 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,799 | NA |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.
Abkürzungen: NA = nicht berechenbar

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-322: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,065 | p=0,070 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,821 | p=0,586 |
| Geschlecht | p=0,273 | p=0,738 |
| Region | p=0,155 | p=0,898 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,569 | p=0,579 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,275 | p=0,993 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,062 | p=0,867 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,922 | p=0,285 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,158 | p=0,923 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-323: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,576 | p=0,992 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,025 | p=0,225 |
| Geschlecht | p=0,034 | p=0,389 |
| Region | p=0,279 | p=0,971 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,608 | p=0,105 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,217 | p=0,083 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,636 | p=0,098 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,443 | p=0,059 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,714 | p=0,497 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline $FEV_1$%“ und „Geschlecht“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher zunächst die Subgruppenergebnisse für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 und anschließend die Schätzer der indirekten Vergleiche dargestellt.

**Subgruppenfaktor „Baseline-$FEV_1$%“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

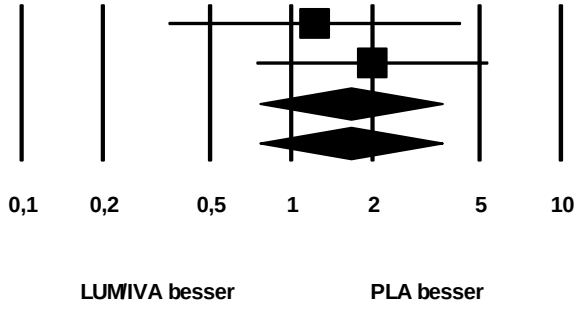
Tabelle 4-324: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – Baseline-$FEV_1$%; aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions-test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| **VX12-809-103** | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | LUM/IVA<br>PLA | 12<br>11 | 4 (33,3)<br>3 (27,3) | 1,22 [0,35;4,28]<br>p=0,754 | |
| $FEV_1$% ≥ 40% | LUM/IVA<br>PLA | 168<br>170 | 44 (26,2)<br>62 (36,5) | 0,72 [0,52;0,99]<br>p=0,044 | |
| **VX12-809-104** | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | LUM/IVA<br>PLA | 17<br>17 | 8 (47,1)<br>4 (23,5) | 2,00 [0,74;5,41]<br>p=0,172 | |
| $FEV_1$% ≥ 40% | LUM/IVA<br>PLA | 168<br>167 | 48 (28,6)<br>78 (46,7) | 0,61 [0,46;0,82]<br>p=0,001 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | |
| $FEV_1$% < 40% | | | $I^2$ = 0% | 1,65 [0,76;3,60]<br>p=0,206 | 0,025 |
| $FEV_1$% ≥ 40% | | | $I^2$ = 0% | 0,66 [0,53;0,82]<br>p<0,001 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

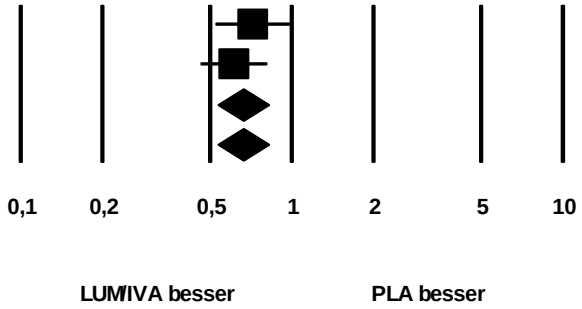
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko

| | | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | FEV1 < 40% at baseline | AE: cough | 1,222 | 0,349 | 4,281 | 0,754 |
| | VX12-809-104 | FEV1 < 40% at baseline | AE: cough | 2,000 | 0,740 | 5,406 | 0,172 |
| Fixed | | | | 1,654 | 0,759 | 3,604 | 0,206 |
| Random | | | | 1,654 | 0,759 | 3,604 | 0,206 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VX12-809-103 | FEV1 >= 40% at baseline | AE: cough | 0,718 | 0,520 | 0,991 | 0,044 |
| | VX12-809-104 | FEV1 >= 40% at baseline | AE: cough | 0,612 | 0,458 | 0,817 | 0,001 |
| Fixed | | | | 0,657 | 0,530 | 0,815 | 0,000 |
| Random | | | | 0,657 | 0,530 | 0,815 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 89: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: $FEV_1\% < 40$ %, unten: $FEV_1\% \geq 40$ %)

Für die Patienten mit niedrigen $FEV_1$%-Werten zu Baseline liegt für den meta-analytischen Schätzer ein numerischer Vorteil für Placebo gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für die Subgruppe der Patienten mit Baseline-$FEV_1$% ≥ 40 % ist ein statistisch signifikanter Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo zu erkennen (p<0,001).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-325: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – Baseline $FEV_1$%

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **$FEV_1$% < 40%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 1,46 [0,54;3,95]<br>p=0,455 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 1,65 [0,76;3,60]<br>p=0,206 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,88 [0,25;3,13] |
| **$FEV_1$% ≥ 40%** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,77 [0,58;1,02]<br>p=0,071 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,66 [0,53;0,82]<br>p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,17 [0,82;1,67] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

**Subgruppenfaktor „Geschlecht“:**

**Subgruppenergebnisse für den Vergleich LUM/IVA vs. Placebo:**

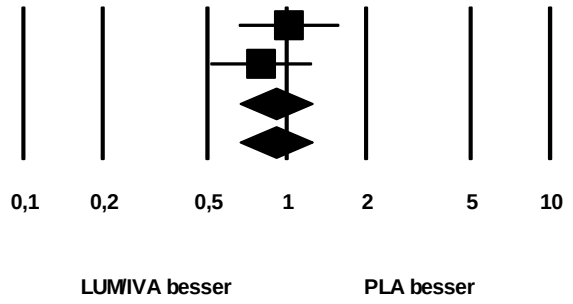
Tabelle 4-326: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – Geschlecht; aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie**<br>Subgruppe | **Behandlung** | **N** | **Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **Interaktions-test p-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| **VX12-809-103** | | | | | |
| männlich | LUM/IVA<br>PLA | 98<br>100 | 28 (28,6)<br>28 (28,0) | 1,02 [0,66;1,59]<br>p=0,929 | |
| weiblich | LUM/IVA<br>PLA | 84<br>84 | 20 (23,8)<br>38 (45,2) | 0,53 [0,34;0,83]<br>p=0,005 | |
| **VX12-809-104** | | | | | |
| männlich | LUM/IVA<br>PLA | 89<br>89 | 24 (27,0)<br>30 (33,7) | 0,80 [0,51;1,25]<br>p=0,330 | |
| weiblich | LUM/IVA<br>PLA | 98<br>52 | 32 (32,7)<br>52 (53,6) | 0,61 [0,43;0,86]<br>p=0,004 | |
| **Meta-Analyse mit festen Effekten** | | | | | |
| männlich | | | $I^2$ = 0% | 0,91 [0,66;1,24]<br>p=0,535 | 0,034 |
| weiblich | | | $I^2$ = 0% | 0,58 [0,44;0,76]<br>p<0,001 | |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)

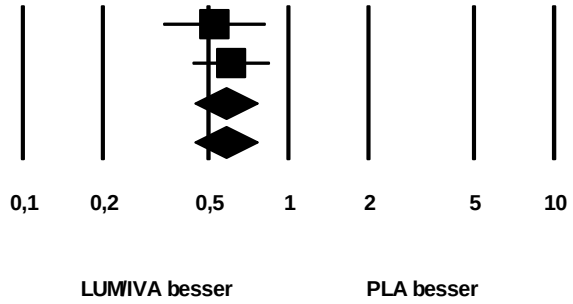
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | male | AE: cough | 1,020 | 0,655 | 1,590 | 0,929 |
| VX12-809-104 | male | AE: cough | 0,800 | 0,511 | 1,254 | 0,330 |
| Fixed | | | 0,905 | 0,660 | 1,241 | 0,535 |
| Random | | | 0,905 | 0,660 | 1,241 | 0,535 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

| | | | Risk ratio | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VX12-809-103 | female | AE: cough | 0,526 | 0,336 | 0,825 | 0,005 |
| VX12-809-104 | female | AE: cough | 0,609 | 0,434 | 0,855 | 0,004 |
| Fixed | | | 0,578 | 0,441 | 0,757 | 0,000 |
| Random | | | 0,578 | 0,441 | 0,757 | 0,000 |




**Heterogenität: I Quadrat = 0%**

Abbildung 90: Meta-Analyse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten; aus RCT für indirekte Vergleiche (oben: männlich, unten: weiblich)

Sowohl für die männlichen als auch die weiblichen Patienten liegt für den meta-analytischen Schätzer ein numerischer Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo vor. Für die Subgruppe der weiblichen Patienten ist der beobachtete Unterschied statistisch signifikant (p<0,001).

**Indirekter Vergleich TEZ/IVA vs. LUM/IVA:**

Tabelle 4-327: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten – Geschlecht

| | **Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert** |
|---|---|
| **männlich** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,71 [0,48;1,06] p=0,097 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,91 [0,66;1,24] p=0,535 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 0,79 [0,47;1,31] |
| **weiblich** | |
| **TEZ/IVA vs. PLA[a]** | 0,91 [0,63;1,32] p=0,607 |
| **LUM/IVA vs. PLA[b]** | 0,58 [0,44;0,76] p<0,001 |
| **indirekter Vergleich: TEZ/IVA vs. LUM/IVA** | 1,57 [0,99;2,48] |

[a] Ergebnis der Studie VX14-661-106 (Quelle: Zusatzanalysen)
[b] Ergebnis der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (s. oben)

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall

Für beide Subgruppen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

#### 4.3.2.1.3.23.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-328: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,535 | p=0,458 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,160 | p=0,519 |
| Geschlecht | p=0,113 | p=0,987 |
| Region | p=0,825 | p=0,835 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,675 | p=0,204 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,790 | NA |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,640 | p=0,099 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,482 | p=0,174 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,821 | p=0,416 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-329: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,863 | p=0,210 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,707 | p=0,243 |
| Geschlecht | p=0,254 | p=0,135 |
| Region | p=0,561 | p=0,347 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,934 | p=0,721 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,262 | p=0,918 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,668 | p=0,721 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,452 | p=0,510 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,747 | p=0,102 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-330: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,693 | p=0,351 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,965 | p=0,854 |
| Geschlecht | p=0,397 | p=0,883 |
| Region | p=0,051 | p=0,226 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,356 | p=0,588 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,360 | p=0,533 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,506 | p=0,458 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,465 | p=0,862 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,382 | p=0,225 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-331: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,686 | p=0,218 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,737 | p=0,253 |
| Geschlecht | p=0,661 | p=0,360 |
| Region | p=0,572 | p=0,406 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,299 | p=0,950 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,889 | p=0,721 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,248 | p=0,295 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,265 | p=0,723 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,577 | p=0,565 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.23.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-332: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen - aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Subgruppenfaktor** | **Interaktions-p-Werte** | |
|---|---|---|
| | **Meta-Analyse der Studien -103 und -104** | **Studie -106[a]** |
| Alter | p=0,594 | p=0,362 |
| Baseline-$FEV_1$% | p=0,718 | p=0,146 |
| Geschlecht | p=0,605 | p=0,314 |
| Region | p=0,521 | p=0,677 |
| vorangegangene Inhalation von Antibiotika | p=0,308 | p=0,197 |
| vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren | p=0,459 | p=0,282 |
| vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung | p=0,743 | p=0,556 |
| vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden | p=0,161 | p=0,580 |
| Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* | p=0,640 | p=0,137 |

Quelle: Modul 4 der Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor (vom 10.12.2015)
[a] Hier zum Vergleich nochmal dargestellt, um die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs übersichtlicher aufzuzeigen.

Es werden keine Subgruppenergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen. Da auch für die Studie VX14-661-106 keine Belege für Effektmodifikation gezeigt wurden, wird auch kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt auf Subgruppenebene dargestellt.

#### 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 nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

##### 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 4-333: 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 4-334: 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 4-335: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt* 4.3.1.3.23.**

Nicht relevant.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

###### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-336: 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 | Einmal täglich TEZ 100 mg/IVA 150 mg (morgens) sowie IVA 150 mg abends |

Abkürzungen: TEZ = Tezacaftor, IVA = Ivacaftor, qd = einmal täglich, q12h = alle 12 Stunden
[a] Im Zulassungsantrag ist lediglich die Interimsanalyse 1 der Studie supportiv erwähnt, was dem Zeitpunkt der Interimsanalyse 2 geschuldet ist, die erst erheblich nach der Einreichung des Zulassungsantrages bei der EMA durchgeführt werden konnte.

Die Angaben in Tabelle 4-336 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 VX14-661-106) unmittelbar daraus ergibt, dass in ihr die Patienten der Studie VX14-661-106 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 4-337: 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 (77, 78) | (79) | (80) |

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 4-338: 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 | Patienten insgesamt:<br>Placebo→TEZ/IVA: n=390<br>TEZ/IVA→TEZ/IVA: n=477<br><br>Patienten aus der Studie VX14-661-106:<br>Interimsanalyse 1 & 2:<br>Placebo→TEZ/IVA: n=231<br>TEZ/IVA→TEZ/IVA: n=228<br><br>(Erläuterungen zu den Gruppen siehe Fußnote) | 96 Wochen | Durchführung in Nordamerika, Europa, Israel und Australien<br>Studienbeginn: 08/2015<br>Datenbankschluss IA1: 03/2017<br>Datenbankschluss IA2: 11/2017 | unerwünschte Ereignisse;<br>$FEV_1$%, Schweißchlorid, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, zugehörige z-Scores, Exazerbationen, Pharmakokinetik |

Abkürzungen: pU = pharmazeutischer Unternehmer, TEZ = Tezacaftor, IVA = 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“ bezeichnet die Patienten, die in der Studie VX14-661-106 Placebo erhielten, und „TEZ/IVA → TEZ/IVA“ bezeichnet die Patienten, die in der Studie VX14-661-106 TEZ/IVA erhielten.

Tabelle 4-339: 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 | Einmal täglich: morgens Kombinationstablette TEZ/IVA 100 mg/150 mg; abends IVA 150 mg | Behandlungsdauer: 96 Wochen |

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor, IVA = Ivacaftor

Ein Großteil der Patienten (mindestens 91 % für jede Behandlungsgruppe), die an der Studie VX14-661-106 teilgenommen hatten, wurden im Rahmen dieser Verlängerungsstudie weiter behandelt und beobachtet. Die Patienten, die in der Studie VX14-661-106 mit TEZ/IVA behandelt wurden, werden in der Studie VX14-661-110 mit TEZ/IVA weiterbehandelt (Stratum „TEZ/IVA → TEZ/IVA“). Patienten, die zuvor auf Placebo-Behandlung waren, werden zu Beginn der Studie VX14-661-110 auf TEZ/IVA umgestellt und weiter damit behandelt („Placebo → TEZ/IVA“) Die Patienten sind hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika und Baselinewerte sehr gut vergleichbar in den beiden Strata sowie zum Gesamtkollektiv der Studie VX14-661-106.

Hier werden die Ergebnisse der Behandlung mit TEZ/IVA in Studie VX14-661-110 für eine Dauer von 24 Wochen dargestellt. Mit der Verlängerungsstudie liegen damit Ergebnisse über insgesamt 48 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA („TEZ/IVA → TEZ/IVA“) bzw. für 24 Wochen für in dieser Studie erstmalig mit TEZ/IVA behandelte Patienten („Placebo → TEZ/IVA“) vor.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen zwei Interimsanalysen der Verlängerungsstudie vor (IA1 und IA2). Im Folgenden werden die Wirksamkeits-Ergebnisse beider 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 4-338).

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 VX14-661-106 möglich ist. Daher muss sich die Interpretation zur Sicherheit/Verträglichkeit zu weiteren

Untersuchungen auf qualitative Einschätzungen zum Verträglichkeitsprofil basierend auf IA1 beschränken.

Es liegen in den Tabellen der IA2 Ergebnisse für eine höhere Patientenzahl über (mindestens) 24 Wochen zusätzliche Behandlungsdauer vor, als dies bei der zeitlich früheren IA1 der Fall war. Da für IA2 für eine längere Behandlungsdauer als 24 Wochen die Anzahl der Patienten der Vorgängerstudie VX14-661-106, die bereits in die Auswertung eingehen, derzeit noch deutlich abnimmt (die Studie ist noch laufend), werden Ergebnisse für eine Behandlungsdauer von mindestens 36 Wochen hier nicht dargestellt (für 36 Wochen zusätzliche Behandlugnsdauer fällt der Wert bereits unter 80% der Patienten der Vorgängerstudie VX14-661-106). Für die dargestellten Auswertungen der IA2 sind jeweils mindestens 95 % der Patienten bis einschließlich Woche 24 der Verlängerungsphase auswertbar. 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, womit auch Zeiten für deutlich länger als 24 Wochen mit TEZ/IVA (weiter-)behandelte Patienten kumulativ in diese Analyse eingehen.

Die wichtigsten Baseline-Charakteristika der Patienten, die in Studie VX14-661-110 fortgeführt behandelt wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle 4-340 dargestellt.

Tabelle 4-340: Charakterisierung der Studienpopulationen – VX14-661-110, Datenschnitt IA2: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **VX14-661-110 (*Datenschnitt*, IA1[a]) Subgruppe der Patienten aus Studie VX14-661-106 N=459 (*Efficacy Set*[b])** | |
|---|---|---|
| | **Stratum Placebo → TEZ/IVA N=231** | **Stratum TEZ/IVA → TEZ/IVA N=228** |
| Geschlecht, n (%) | | |
| männlich | 119 (51,5) | 118 (51,8) |
| weiblich | 112 (48,5) | 110 (48,2) |
| Alter, Mittelwert ± SD [Jahre] | 25,4 ± 9,5 | 26,8 ± 11,1 |
| BMI, Mittelwert ± SD [kg/m$^2$] | 21,09 ± 2,95 | 20,90 ± 2,94 |
| Abstammung, n (%) | | |
| kaukasisch | 229 (99,1) | 225 (98,7) |
| andere | 2 (0,9) | 3 (1,3) |
| Ethnie, n (%) | | |
| hispanisch/lateinamerikanisch | 1 (0,4) | 7 (3,1) |
| andere | 227 (98,3) | 216 (94,7) |
| nicht erfasst | 3 (1,3) | 5 (2,2) |
| $FEV_1$% zu Baseline, Mittelwert ± SD [%] | 60,5 ± 15,7 | 59,5 ± 14,4 |
| $FEV_1$% zu Baseline, n (%) | | |
| < 40% | 21 (9,2) | 21 (9,2) |
| ≥ 40% - < 70% | 137 (59,3) | 146 (64,0) |
| ≥ 70% - ≤ 90% | 66 (28,6) | 59 (25,9) |
| > 90% | 7 (3,0) | 1 (0,4) |
| *Pseudomonas aeruginosa* Besiedelung zu Beginn der Studie VX14-661-106, n (%) | | |
| ja | 161 (69,7) | 169 (74,1) |
| nein | 70 (30,3) | 59 (25,9) |

Abkürzungen: IA1 = Interimsanalyse 1, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, $FEV_1$% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index

[a] Baseline-Patientencharakteristika (Baseline in Studie VX14-661-106) liegen ausschließlich durch den Studienbericht der IA1 vor. Das Patientenkollektiv, welches dort berichtet ist, stimmt jedoch zu 100% mit demjenigen der IA2 überein.
[b] Beinhaltet alle Patienten, die in der Studie VX14-661-106 randomisiert wurden und in Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen.

#### 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 4-341: Operationalisierung der Endpunkte der Studie VX14-661-110 – 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.<br>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten<br>▪ 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<br>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und<br>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.<br>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:<br>▪ 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.<br>▪ 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.<br>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.<br>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (20). Die Normalisierung des $FEV_1$ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (21) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (22). 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.<br><br>**Interimsanalyse 1:**<br>Es werden die adjustierten absoluten und relativen Veränderungen des FEV1% von Baseline der Studien VX14-661-106 (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) zu Woche 24 dargestellt. Die Effektschätzer werden mittels MMRM berechnet, in welche folgende Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Geschlecht, Altersgruppe bei Baseline (< 18 bzw. ≥ 18 Jahre), Baseline FEV1% und Baseline FEV1%×Visit.<br><br>**Interimsanalyse 2:**<br>Es werden die unadjustierten absoluten und relativen Veränderungen des FEV1% von Baseline der Studie VX14-661-110 zu Woche 24 dargestellt. |

| | |
|---|---|
| | Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Efficacy Set, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-106 randomisiert waren und TEZ/IVA in der Studie VX14-661-110 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.<br>Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet:<br>$BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$<br>**Interimsanalyse 1:**<br>Es werden die adjustierten absoluten Veränderungen des BMI von Baseline der Studien VX14-661-106 (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) zu Woche 24 dargestellt. Die Effektschätzer werden mittels MMRM berechnet, in welche folgende Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Geschlecht, Altersgruppe bei Baseline (< 18 bzw. ≥ 18 Jahre), Baseline BMI und Baseline BMI×Visit.<br>**Interimsanalyse 2:**<br>Es wird die unadjustierte absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 dargestellt.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Efficacy Set*, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-106 randomisiert waren und TEZ/IVA in der Studie VX14-661-110 verabreicht bekamen. |
| CFQ-R Atemwegs-domäne | Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.<br>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. 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.<br>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.<br>**Interimsanalyse 1:**<br>Es werden die adjustierten absoluten Veränderungen des CFQ-R von Baseline der Studien VX14-661-106 (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) zu Woche 24 dargestellt. Die Effektschätzer werden mittels MMRM berechnet, in welche folgende Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Geschlecht, Altersgruppe bei Baseline (< 18 bzw. ≥ 18 Jahre), Baseline CFQ-R und Baseline CFQ-R×Visit.<br>**Interimsanalyse 2:**<br>Es werden die unadjustierten CFQ-R-Werte von Baseline der Studie VX14-661-110 |

| | |
|---|---|
| | jeweils zu Woche 24 dargestellt.<br><br>Responderanalyse (IA2):<br><br>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (44). 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 24 dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Efficacy Set*, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-106 randomisiert waren und TEZ/IVA in der Studie VX14-661-110 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:<br><br>• Veränderung des Sputums (Auswurf)<br>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)<br>• Verstärkter Husten<br>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)<br>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie<br>• Fieber > 38°C<br>• Anorexie oder Gewichtsverlust<br>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit<br>• Veränderung des Sinusausflusses<br>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums<br>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%<br>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung<br><br>In diesem Abschnitt werden jeweils die Anteile der Patienten mit<br><br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation<br>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung<br><br>dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *PE Analysis Set*, welches diejenigen eingeschlossenen Patienten umfasst, die während der Studie VX14-661-106 oder während der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA bekamen. Als Zeitraum wird die gesamte Dauer während der Medikationseinnahme von TEZ/IVA im Rahmen der Studien VX14-661-106 und/oder VX14-661-110 gezählt.<br><br>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 VX14-661-106 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 24 Wochen längeres Beobachtungsintervall zu Grunde liegt. Es wird daher zusätzlich die geschätzte Ereignisrate/Jahr für beide Strata angegeben.<br><br>**Interimsanalyse1:**<br><br>Die Ereignisrate/Jahr wird mittels eines negativen Binomialmodells geschätzt, mit den Faktoren Behandlung, Geschlecht, Altersgruppe bei Baseline (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und $FEV_1$% bei Baseline der Studie VX14-661-106 als unabhängigen Variablen im Modell und dem Logarithmus der Behandlungsdauer als offset-Variable.<br><br>**Interimsanalyse 2:**<br>Die Ereignisrate/Jahr wird mittels eines Poisson-Regressionsmodels geschätzt, mit den Faktoren „Geschlecht“, „Altersgruppe bei Baseline (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)“ und „$FEV_1$% bei Baseline der Studie VX14-661-106“ 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 4-342: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 24 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 1 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-106

| **Studie VX14-661-110 – Interimsanalyse 1**<br>**Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-106** | **Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsphase[a] gegenüber Baseline[b]**<br>**N**<br>**MW [95%-KI] bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)** | |
|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Stratum**<br>**Placebo → TEZ/IVA** | **Stratum**<br>**TEZ/IVA → TEZ/IVA** |
| $FEV_1$% absolut, adj. mittlere Änderung | n = 161<br>4,5 [3,3; 5,7]<br>p<0,001 | n = 160<br>3,1 [1,9; 4,3]<br>p<0,001 |
| $FEV_1$% relativ [%], adj. mittlere Änderung | n = 161<br>8,8 [6,6; 10,9]<br>p<0,001 | n = 160<br>5,9 [3,7; 8,0]<br>p<0,001 |
| BMI, adj. mittlere Änderung | n = 166<br>0,26 [0,12; 0,40]<br>p<0,001 | n = 169<br>0,26 [0,12; 0,39]<br>p<0,001 |
| CFQ-R „Atmungssystem“, adj. mittlere Änderung | n = 166<br>3,3 [0,8; 5,7]<br>p=0,010 | n = 170<br>3,1 [0,6; 5,5]<br>p=0,014 |
| Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation[c]<br><br>Ereignisrate/Jahr [95%-KI] | n = 231<br>64 (27,7)<br><br>0,58 [0,44; 0,75] | n = 248<br>106 (42,7)<br><br>0,72 [0,59; 0,88] |
| Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe[c]<br>Ereignisrate/Jahr [95%-KI] | n = 231<br>36 (15,6)<br><br>0,27 [0,19; 0,40] | n = 248<br>59 (23,8)<br><br>0,33 [0,24; 0,45] |
| Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung[c]<br>Ereignisrate/Jahr [95%-KI] | n = 231<br>25 (10,8)<br><br>0,18 [0,11; 0,28] | n = 248<br>43 (17,3)<br><br>0,22 [0,15; 0,31] |

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 48 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für Patienten, die TEZ/IVA in der Studie VX14-661-106 bekommen hatten (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. 24 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für die Patienten, die im Placebo-Arm der Studie VX14-661-106 waren (Placebo → TEZ/IVA).

[b] Baseline entspricht Baseline der Studie VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) bzw. VX14-661-106 (TEZ/IVA → TEZ/IVA).

[c] Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die zum Zeitpunkt der IA1 erreichte Gesamtdauer der Behandlung mit TEZ/IVA berücksichtigt und zwar: in den Studien VX14-661-106 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 4-343: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 24 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-106

| **Studie VX14-661-110 - Interimsanalyse 2**<br>**Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-106** | **Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsphase[a] gegenüber Baseline[b]**<br><br>**N**<br>**MW ± SD bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)** | |
|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Stratum**<br>**Placebo → TEZ/IVA** | **Stratum**<br>**TEZ/IVA → TEZ/IVA** |
| $FEV_1$% absolut | mittlere Änderung:<br>n = 212<br>4,3 ± 7,2 | mittlere Änderung:<br>n = 208<br>-0,5 ± 5,6 |
| $FEV_1$% relativ | mittlere Änderung:<br>n = 212<br>8,2 ± 13,3 | mittlere Änderung:<br>n = 208<br>-0,5 ± 9,0 |
| BMI | mittlere Änderung:<br>n = 220<br>0,21 ± 0,80 | mittlere Änderung:<br>n = 221<br>0,01 ± 0,87 |
| CFQ-R „Atmungssystem“ (mittlere Veränderung) | mittlere Änderung:<br>n = 220<br>3,4 ± 16,2 | mittlere Änderung:<br>n = 222<br>-1,3 ± 14,9 |
| CFQ-R „Atmungssystem“ (Responderanalysen)[c] | n = 220<br>116 (52,7) | n = 222<br>108 (48,6) |
| Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation[d]<br><br>Ereignisrate/Jahr (95%-Konfidenzintervall) | n = 231<br>101 (43,7)<br><br>0,65 [0,52; 0,80] | n = 248<br>128 (51,3)<br><br>0,72 (0,60; 0,87) |
| Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung[d]<br>Ereignisrate/Jahr (95%-Konfidenzintervall) | n = 231<br>67 (29,0)<br><br>0,33 (0,25; 0,45) | n = 248<br>75 (30,2)<br><br>0,35 (0,27; 0,46) |

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 48 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für Patienten, die TEZ/IVA in der Studie VX14-661-106 bekommen hatten (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. 24 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für die Patienten, die im Placebo-Arm der Studie VX14-661-106 waren (Placebo → TEZ/IVA).

[b] Baseline entspricht Baseline der Studie VX14-661-110 sofern nicht anders angegeben.

[c] Baseline entspricht in diesem Fall dem Baseline-Wert der Studie VX14-661-106.

[d] Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die zum Zeitpunkt der IA2 erreichte Gesamtdauer der Behandlung mit TEZ/IVA berücksichtigt und zwar: in den Studien VX14-661-106 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).

Bezüglich der mittleren Änderungen des $FEV_1$% zeigt sich für diejenigen Patienten, die „neu“ auf TEZ/IVA gewechselt haben („Placebo→TEZ/IVA Patienten“), dass sie sich im Mittel um ähnliche Größenordnung verbessern, um welche sich auch die Patienten im TEZ/IVA-Arm der Studie VX14-661-106 verbessert hatten (absolut: 3,60 ± 7,17; relativ: 6,58 % ± 13,3 %). Die Patienten, die TEZ/IVA bereits in der Studie VX14-661-106 bekommen hatten („TEZ/IVA→TEZ/IVA Patienten“), bleiben hingegen relativ stabil auf dem Niveau zu Ende der Studie VX14-661-106 (d.h. auch nach 24 Wochen Behandlung bleibt der Effekt erhalten).

Bei den mittleren Änderungen des BMI sowie der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergibt sich ein ähnliches Bild. Während sich die „Placebo→TEZ/IVA Patienten“ unter TEZ/IVA-Behandlung über 24 Wochen jeweils verbessern – vergleichbar zu den TEZ/IVA-Patienten in der Studie VX14-661-106 – bleiben die Werte der „TEZ/IVA→TEZ/IVA Patienten“ weitgehend stabil.

Die Responderrate der „TEZ/IVA→TEZ/IVA Patienten“ ist vergleichbar nach insgesamt 48 Wochen (48,6 %) zur entsprechenden Rate nach 24 Wochen in der Studie VX14-661-106 (48,8 %). Dies bedeutet angesichts der Operationalisierung, dass nach 24 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA die Response bereits stabil ausgebildet ist und folgend konstant auf diesem hohen Niveau bleibt. Für die „Placebo→TEZ/IVA Patienten“ liegt die Responderrate mit 52,7 % nach 24 Wochen Behandlung in vergleichbarer Größenordnung als bei den Patienten des alternativen Stratums in den ersten 24 Wochen TEZ/IVA-Behandlung in Studie VX14-661-106.

Für die Interpretation der Anzahl der Patienten mit Exazerbationen muss man beachten, dass hierbei jeweils die gesamte Zeit unter TEZ/IVA in die Analyse eingeht. Diese ist bei den „Placebo→TEZ/IVA Patienten“ deutlich geringer als bei den TEZ/IVA-Patienten der Studie VX14-661-106, die bisher teilweise bis über 96 Wochen der Verlängerungsstudie (insgesamt also 120 Wochen) beobachtet wurden (wobei die Studie noch nicht abgeschlossen ist). Daher ist die Ereignisrate/Jahr ein adäquater Schätzwert, der auch sehr gute Vergleichbarkeit zeigt (die absolute Ereignisrate eignet sich hingegen nicht für einen Vergleich mit den Ergebnissen nach 24 Wochen, da dem für die Verlängerungsstudie eine viel längere mittlere „Zeit unter Risiko“ zugrundeliegt). Dies bedeutet, dass die Neigung zum Auftreten pulmonaler Exazerbationen unter Behandlung mit TEZ/IVA bereits nach 24 Wochen niedriger liegt, als unter Placebo (in Studie VX14-661-110 für „Placebo → TEZ/IVA“ reproduziert) und im weiteren Behandlungsverlauf dieses niedrige Niveau beibehalten werden kann.

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 24 Wochen Behandlungsdauer der RCT VX14-661-106 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 Vorgängerstudie angefertigt wurden, sondern im Rahmen des Zulassungsverfahrens akkumuliert über möglichst alle längerfristig mit TEZ/IVA behandelten Patienten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Interimsanalyse 2 der Verlängerungsstudie, dass der Nutzen der Therapie sich schnell einstellt und nachhaltig bestehen bleibt.

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 4.3.1.3.23.***

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.*

Folgende Tabelle 4-344 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Endpunktebene, worauf die Beurteilung des Zusatznutzens letztlich beruht.

Die oben dargestellten Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX14-661-110 haben zudem die Stabilität der Ergebnisse der Zulassungsstudie VX14-661-106 über mindestens 24 Wochen zusätzliche Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (insgesamt 48 Wochen) gezeigt.

Tabelle 4-344: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs pro Endpunkt

| | **Effektschätzer des indirekten Vergleichs**<br><br>**Adjustierte mittlere Änderung**<br>**oder Hedges' g**<br>**oder RR**<br>**oder HR**<br><br>**[95% KI]** |
|---|---|
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 [%] | adj. mittl. Änd.: 2,250 [0,619;3,880] |
| Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 [%] | adj. mittl. Änd.: 3,560 [0,731;6,389] |
| Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 | |
| Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3% | RR: 1,66 [1,15;2,41] |
| Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5% | RR: 1,43 [0,88;2,33] |
| Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10% | RR: 2,66 [0,99;7,12] |
| Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 [kg/m$^2$] | - |
| Europa | adj. mittl. Änd.: -0,047 [-0,245;0,339] |
| Nordamerika | adj. mittl. Änd.: -0,398 [-0,735;-0,061] |
| Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | |
| Jedwede PE: | - |
| < 18 Jahre | RR: 2,39 [1,08;5,27] |
| ≥ 18 Jahre | RR: 0,88 [0,61;1,29] |
| Antibiotika=ja | RR: 0,84 [0,55;1,29] |
| Antibiotika=nein | RR: 1,55 [0,86;2,81] |

| | | |
|---|---|---|
| PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe: | | - |
| | $FEV_1$% < 40% | RR: 0,87 [0,36;2,09] |
| | $FEV_1$% ≥ 40% | RR: 1,36 [0,77;2,43] |
| | männlich | RR: 0,85 [0,34;2,10] |
| | weiblich | RR: 1,61 [0,89;2,92] |
| PE mit notwendiger Hospitalisierung: | | RR: 1,90 [1,003;3,60] |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | - |
| | < 18 Jahre | HR: 2,599 [1,034;6,531] |
| | ≥ 18 Jahre | HR: 0,851 [0,535;1,353] |
| | Antibiotika=ja | HR: 0,780 [0,464;1,310] |
| | Antibiotika=nein | HR: 1,637 [0,797;3,363] |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 1,349 [0,782;2,328] |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 2,057 [1,044;4,054] |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen | | |
| Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen | | - |
| | < 18 Jahre | adj. mittl. Änd.: -4,495 [-10,187;1,198] |
| | ≥ 18 Jahre | adj. mittl. Änd.: 5,234 [1,820;8,649] |
| | $FEV_1$% < 40% | adj. mittl. Änd.: 12,503 [1,723;23,283] |
| | $FEV_1$% ≥ 40% | adj. mittl. Änd.: 2,033 [-1,054;5,120] |
| | Antibiotika=ja | adj. mittl. Änd.: 4,323 [0,464;8,181] |
| | Antibiotika=nein | adj. mittl. Änd.: -0,327 [-4,940;4,287] |
| | P.aerug.=ja | adj. mittl. Änd.: 4,586 [1,203;7,969] |
| | P.aerug.=nein | adj. mittl. Änd.: -0,535 [-6,393;5,324] |
| Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme ≥ 4 Punkte) | | RR: 1,34 [1,03;1,76] |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen | | |

| | | |
|---|---|---|
| Körperliches Wohlbefinden | | - |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,578 [-1,043;-0,113] |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,422 [0,157;0,687] |
| | Antibiotika=ja | Hedges' g: 0,264 [-0,031;0,558] |
| | Antibiotika=nein | Hedges' g: 0,232 [-0,139;0,603] |
| | Kochsalzlösung =ja | Hedges' g: -0,067 [-0,376;0,243] |
| | Kochsalzlösung=nein | Hedges' g: 0,405 [0,061;0,748] |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,308 [0,008;0,608] |
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: -0,110 [-0,466;0,246] |
| Rollenfunktion | | - |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,691 [-1,289;-0,092] |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,072 [-0,192;0,335] |
| | P.aerug.=ja | Hedges' g: 0,110 [-0,165;0,385] |
| | P.aerug.=nein | Hedges' g: -0,455 [-0,951;0,041] |
| Vitalität | | - |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,400 [-0,997;0,198] |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,151 [-0,111;0,413] |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,113 [-0,140;0,366] |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,939 [-1,762;-0,116] |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: -0,240 [-0,069;0,550] |
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: -0,587 [-0,671;0,098] |
| Gefühlslage | | Hedges' g: -0,111 [-0,341;0,118] |
| Soziale Einschränkungen | | Hedges' g: 0,123 [-0,104;0,350] |
| Körperbild | | Hedges' g: -0,096 [-0,322;0,131] |
| Essstörungen | | - |
| | Europa | Hedges' g: 0,033 [-0,287;0,354] |
| | Nordamerika | Hedges' g: -0,255 [-0,655;0,146] |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,032 [-0,206;0,271] |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,548 [-1,316;0,220] |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,153 [-0,144;0,449] |

| | | |
|---|---|---|
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: -0,231 [-0,587;0,126] |
| Therapiebelastung | | - |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,317 [0,018;0,617] |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: 0,135 [-0,221;0,492] |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung | | - |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,461 [-1,056;0,133] |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,249 [-0,015;0,513] |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,266 [-0,044;0,576] |
| | Corticosteroide=nein | Hedges' g: -0,202 [-0,585;0,181] |
| Gewichtsprobleme | | - |
| | Antibiotika=ja | Hedges' g: -0,118 [-0,425;0,189] |
| | Antibiotika=nein | Hedges' g: 0,113 [-0,280;0,506] |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: -0,012 [-0,262;0,241] |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,490 [-1,309;0,329] |
| Gastrointestinale Symptome | | Hedges' g: 0,076 [-0,152;0,304] |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen | | |
| Körperliches Wohlbefinden | | Hedges' g: 0,018 [-0,740;0,776] |
| Vitalität | | Hedges' g: 0,284 [-0,475;1,044] |
| Gefühlslage | | Hedges' g: 0,026 [-0,730;0,782] |
| Schulaktivitäten | | - |
| | P.aerug.=ja | Hedges' g: 0,322 [-0,695;1,340] |
| | P.aerug.=nein | Hedges' g: -0,764 [-1,931;0,404] |
| Körperbild | | Hedges' g: 0,471 [-0,293;1,234] |
| Essstörungen | | Hedges' g: -0,003 [-0,763;0,757] |
| Therapiebelastung | | Hedges' g: -0,926 [-1,693;-0,159] |

| | |
|---|---|
| Subjektive Gesundheitseinschätzung | Hedges' g: -0,269 [-1,027;0,489] |
| Respiratorische Symptome | Hedges' g: -0,080 [-0,840;0,681] |
| Gewichtsprobleme | kein indirekter Vergleich durchgeführt |
| Gastrointestinale Symptome | Hedges' g: 0,367 [-0,397;1,130] |
| Mortalität bis Woche 24 | keine Ereignisse |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | RR: 0,96 [0,91;1,02] |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | -<br>männlich RR: 0,59 [0,24;1,42]<br>weiblich RR: 1,62 [0,87;3,01] |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten | RR: 0,35 [0,09;1,40] |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | RR: 1,10 [0,82;1,49] |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten | -<br>$FEV_1\% < 40\%$ RR: 0,88 [0,25;3,13]<br>$FEV_1\% \geq 40\%$ RR: 1,17 [0,82;1,67]<br>männlich RR: 0,79 [0,47;1,31]<br>weiblich RR: 1,57 [0,99;2,48] |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis | RR: 0,76 [0,42;1,38] |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Vermehrter Auswurf | RR: 1,15 [0,68;1,94] |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Atemnot | RR: 0,55 [0,25;1,21] |

| | |
|---|---|
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Übelkeit | RR: 0,80 [0,38;1,68] |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Kopfschmerzen | RR: 1,22 [0,72;2,06] |

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

## 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 wurde ein indirekter Vergleich zwischen Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor und LUM/IVA durchgeführt, der auf den Ergebnissen dreier RCT (eine RCT TEZ/IVA vs. Placebo, zwei RCT LUM/IVA vs. Placebo) basiert, die durchwegs von hoher Qualität sind. Alle drei Studien besitzen niedriges Verzerrungspotenzial und eignen sich methodisch, um in einen indirekten Vergleich eingeschlossen zu werden.

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor werden unterstützend die Ergebnisse einer *Roll-over-Studie* (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 Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Das Instrument, das zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (3-6).

**Evidenzstufe:**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs dreier RCT (VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104). Die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist von Evidenzgrad Ib, die Meta-Analyse der beiden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht dem höchsten Evidenzgrad Ia. Basierend auf diesem hohen Evidenzgrad wird der indirekte Vergleich durchgeführt.

### 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 4-345: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| | **Effektschätzer des indirekten Vergleichs**<br><br>**Adjustierte mittlere Änderung**<br>**oder Hedges' g**<br>**oder RR**<br>**oder HR**<br><br>**[95% KI]** | **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 [%] | adj. mittl. Änd.: 2,250 [0,619;3,880] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 [%] | adj. mittl. Änd.: 3,560 [0,731;6,389] | Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen |
| Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24<br><br>Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3% | RR: 1,66 [1,15;2,41] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5% | RR: 1,43 [0,88;2,33] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10% | RR: 2,66 [0,99;7,12] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) zu Woche 24 [kg/$m^2$] | -<br>Europa adj. mittl. Änd.: -0,047 [-0,245;0,339]<br>Nordamerika adj. mittl. Änd.: -0,398 [-0,735;-0,061] | <br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Hinweis auf geringeren Nutzen |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | | |
| Jedwede PE: | | - | |
| | < 18 Jahre | RR: 2,39 [1,08;5,27] | Hinweis auf geringeren Nutzen |
| | ≥ 18 Jahre | RR: 0,88 [0,61;1,29] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=ja | RR: 0,84 [0,55;1,29] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=nein | RR: 1,55 [0,86;2,81] | Zusatznutzen nicht belegt |
| PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe: | | - | |
| | $FEV_1$% < 40% | RR: 0,87 [0,36;2,09] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | $FEV_1$% ≥ 40% | RR: 1,36 [0,77;2,43] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | männlich | RR: 0,85 [0,34;2,10] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | weiblich | RR: 1,61 [0,89;2,92] | Zusatznutzen nicht belegt |
| PE mit notwendiger Hospitalisierung: | | RR: 1,90 [1,003;3,60] | Hinweis auf geringeren Nutzen |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | - | |
| | < 18 Jahre | HR: 2,599 [1,034;6,531] | Hinweis auf geringeren Nutzen |
| | ≥ 18 Jahre | HR: 0,851 [0,535;1,353] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=ja | HR: 0,780 [0,464;1,310] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=nein | HR: 1,637 [0,797;3,363] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 1,349 [0,782;2,328] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen | | HR: 2,057 [1,044;4,054] | Hinweis auf geringeren Nutzen |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen | | | |
| Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen | | - | |
| | < 18 Jahre | adj. mittl. Änd.: -4,495 [-10,187;1,198] | Zusatznutzen nicht belegt |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ≥ 18 Jahre | adj. mittl. Änd.: 5,234 [1,820;8,649] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| | $FEV_1$% < 40% | adj. mittl. Änd.: 12,503 [1,723;23,283] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| | $FEV_1$% ≥ 40% | adj. mittl. Änd.: 2,033 [-1,054;5,120] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=ja | adj. mittl. Änd.: 4,323 [0,464;8,181] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| | Antibiotika=nein | adj. mittl. Änd.: -0,327 [-4,940;4,287] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | P.aerug.=ja | adj. mittl. Änd.: 4,586 [1,203;7,969] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| | P.aerug.=nein | adj. mittl. Änd.: -0,535 [-6,393;5,324] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme ≥ 4 Punkte) | | RR: 1,34 [1,03;1,76] | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen | | | |
| Körperliches Wohlbefinden | | - | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,578 [-1,043;-0,113] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,422 [0,157;0,687] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | Antibiotika=ja | Hedges' g: 0,264 [-0,031;0,558] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=nein | Hedges' g: 0,232 [-0,139;0,603] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Kochsalzlösung =ja | Hedges' g: -0,067 [-0,376;0,243] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Kochsalzlösung=nein | Hedges' g: 0,405 [0,061;0,748] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,308 [0,008;0,608] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: -0,110 [-0,466;0,246] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Rollenfunktion | | - | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,691 [-1,289;-0,092] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,072 [-0,192;0,335] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | P.aerug.=ja | Hedges' g: 0,110 [-0,165;0,385] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | P.aerug.=nein | Hedges' g: -0,455 [-0,951;0,041] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Vitalität | | - | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,400 [-0,997;0,198] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,151 [-0,111;0,413] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,113 [-0,140;0,366] | Zusatznutzen nicht belegt |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,939 [-1,762;-0,116] | Zusatznutzen nicht belegt[a] |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: -0,240 [-0,069;0,550] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: -0,587 [-0,671;0,098] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gefühlslage | | Hedges' g: -0,111 [-0,341;0,118] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Soziale Einschränkungen | | Hedges' g: 0,123 [-0,104;0,350] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Körperbild | | Hedges' g: -0,096 [-0,322;0,131] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Essstörungen | | - | |
| | Europa | Hedges' g: 0,033 [-0,287;0,354] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Nordamerika | Hedges' g: -0,255 [-0,655;0,146] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: 0,032 [-0,206;0,271] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,548 [-1,316;0,220] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,153 [-0,144;0,449] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: -0,231 [-0,587;0,126] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Therapiebelastung | | - | |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,317 [0,018;0,617] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: 0,135 [-0,221;0,492] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung | | - | |
| | < 18 Jahre | Hedges' g: -0,461 [-1,056;0,133] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | ≥ 18 Jahre | Hedges' g: 0,249 [-0,015;0,513] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide=ja | Hedges' g: 0,266 [-0,044;0,576] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Corticosteroide =nein | Hedges' g: -0,202 [-0,585;0,181] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gewichtsprobleme | | - | |
| | Antibiotika=ja | Hedges' g: -0,118 [-0,425;0,189] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Antibiotika=nein | Hedges' g: 0,113 [-0,280;0,506] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=ja | Hedges' g: -0,012 [-0,262;0,241] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Bronchodil.=nein | Hedges' g: -0,490 [-1,309;0,329] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gastrointestinale Symptome | | Hedges' g: 0,076 [-0,152;0,304] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen | | | |

| | | |
|---|---|---|
| Körperliches Wohlbefinden | Hedges' g: 0,018 [-0,740;0,776] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Vitalität | Hedges' g: 0,284 [-0,475;1,044] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gefühlslage | Hedges' g: 0,026 [-0,730;0,782] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schulaktivitäten | -<br>P.aerug.=ja Hedges' g: 0,322 [-0,695;1,340]<br>P.aerug.=nein Hedges' g: -0,764 [-1,931;0,404] | <br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Zusatznutzen nicht belegt |
| Körperbild | Hedges' g: 0,471 [-0,293;1,234] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Essstörungen | Hedges' g: -0,003 [-0,763;0,757] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Therapiebelastung | Hedges' g: -0,926 [-1,693;-0,159] | Zusatznutzen nicht belegt[b] |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung | Hedges' g: -0,269 [-1,027;0,489] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Respiratorische Symptome | Hedges' g: -0,080 [-0,840;0,681] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gewichtsprobleme | kein indirekter Vergleich durchgeführt | - |
| Gastrointestinale Symptome | Hedges' g: 0,367 [-0,397;1,130] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Mortalität bis Woche 24 | keine Ereignisse | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | RR: 0,96 [0,91;1,02] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 | -<br>männlich RR: 0,59 [0,24;1,42]<br>weiblich RR: 1,62 [0,87;3,01] | <br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten | RR: 0,35 [0,09;1,40] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF | RR: 1,10 [0,82;1,49] | Zusatznutzen nicht belegt |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten | | - | |
| | $FEV_1$% < 40% | RR: 0,88 [0,25;3,13] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | $FEV_1$% ≥ 40% | RR: 1,17 [0,82;1,67] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | männlich | RR: 0,79 [0,47;1,31] | Zusatznutzen nicht belegt |
| | weiblich | RR: 1,57 [0,99;2,48] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis | | RR: 0,76 [0,42;1,38] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Vermehrter Auswurf | | RR: 1,15 [0,68;1,94] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Atemnot | | RR: 0,55 [0,25;1,21] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Übelkeit | | RR: 0,80 [0,38;1,68] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: Kopfschmerzen | | RR: 1,22 [0,72;2,06] | 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, NA = nicht berechenbar, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

[b] Unter Berücksichtigung der Relevanzschwelle erfolgt keine Interpretation des statistisch signifikanten Ergebnisses hinsichtlich eines Zusatznutzens – Details zur Interpretation siehe Text nach dieser Tabelle

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 4-345 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 24. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des zu Woche 24 versus Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des $FEV_1$% liegen bei 2,3 % des Normwertes im indirekten Vergleich zu LUM/IVA und sind statistisch signifikant. Die Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des $FEV_1$) im Vergleich zu LUM/IVA ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in der Bewältigung seines Alltags. Dies wird (siehe dazu später) auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keine der neun geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Die mittleren relative Veränderung der $FEV_1$% mit 3,6 % Verbesserung unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich versus LUM/IVA, die statistisch signifikant ist, bestätigt 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.

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. 1,4 und 2,7) eine statistisch signifikante Überlegenheit unter TEZ/IVA versus LUM/IVA für den Schwellenwert 3 %. 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.

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

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-106 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter TEZ/IVA über insgesamt mindestens 48 Wochen stabil bleibt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der Lungenfunktion, dargestellt anhand der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert ($FEV_1$%), konnte in der Gesamtschau der diskutierten Operationalisierungen gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich versus LUM/IVA bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein geringer Zusatznutzen begründet ist. Es liegt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen geringen Zusatznutzen begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dies als Hinweis einzustufen.

**Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI**

Zur Durchführung des indirekten Vergleichs der Veränderung des BMI von TEZ/IVA zu LUM/IVA lag ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich der Region der Studiendurchführung vor. Daher konnte der indirekte Vergleich nur innerhalb der Regionen durchgeführt werden. Im Ergebnis trat nur in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA versus TEZ/IVA auf. Diese Verbesserung des BMI über 24 Wochen war für diese Subgruppe unter TEZ/IVA geringer als unter LUM/IVA.

Dieses Ergebnis scheint im Wesentlichen durch eine bezüglich der Region starke Heterogenität des Behandlungseffektes unter LUM/IVA versus Placebo begründet, bei der sich in der Meta-Analyse ein sehr ausgeprägter Behandlungseffekt im BMI nur in Nordamerika zeigte. Angesichts der Tatsache, dass es sich um randomisierte vergleichende Studien handelte, die zusätzlich doppelblind durchgeführt wurden, konnte schon bei der Nutzenbewertung für LUM/IVA versus Placebo keine plausible Erklärung für diese Effektmodifikation gefunden werden (7). Eine vergleichbare Effektmodifikation in der RCT zu TEZ/IVA vs. Placebo wurde in der Studie VX14-661-106 nicht erneut beobachtet. Es war jedoch bei insgesamt in den Subgruppen bezüglich der Region jeweils statistisch nicht signifikanten Vorteilen für TEZ/IVA versus Placebo dieser in Europa sogar numerisch größer. Aus dieser Konstellation der Studieneffekte ergab sich im indirekten Vergleich dieses Ergebnis für Nordamerika zum Nachteil von TEZ/IVA. Eine plausible Erklärung für dieses Ergebnis selbst sowie für die dadurch (indirekt) erkennbare Heterogenität zwischen den Regionen konnte jedoch nicht identifiziert werden. In der Bewertung ausschließlich für die Region Nordamerika muss zunächst jedoch ein geringerer Nutzen für TEZ/IVA versus LUM/IVA hinsichtlich des BMI festgestellt werden, auch wenn dessen Plausibilität fraglich ist. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

Bei den europäischen Patienten war lediglich ein irrelevanter Unterschied in der BMI-Verbesserung zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel TEZ/IVA und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie zu erkennen. Wegen dieser Unterschiede in den Regionen mit dem für TEZ/IVA besseren Ergebnis in Europa kann dieses Ergebnis des BMI nicht als ein generell geringerer Nutzen eingestuft werden.

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für 24 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelten Patienten, blieb der BMI im Mittel praktisch konstant (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 24 Wochen Behandlung.

In der Gesamtschau zum Endpunkt BMI wird wegen der Heterogenität bezüglich der Regionen ein Zusatznutzen (bzw. geringerer Nutzen) für TEZ/IVA nicht als belegt eingeschätzt. Diese Einschätzung wird insbesondere unter Würdigung der für den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen Ergebnisse für die Region „Europa“ getroffen.

**Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 24 Wochen** sowie **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation**

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell und speziell im Patientenkollektiv dieses Anwendungsgebietes A eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gelten als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit agressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus als solche die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel.

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.

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation traten für vier von neun geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auf Gesamtniveau sondern ausschließlich innerhalb von Subgruppen interpretierbar. Für die Faktoren „vorangegangene Antibiotika-Inhalation“, „$FEV_1$% bei Baseline“ und „Geschlecht“ ergaben sich dabei für den indirekten Vergleich TEZ/IVA versus LUM/IVA jeweils in beiden Subgruppen dieser drei Faktoren ausschließlich statistisch nicht signifikante Effekte. Lediglich hinsichtlich des Alters ergab sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil zu einer geringeren Häufigkeit des Auftretens jedweder Exazerbation für LUM/IVA versus TEZ/IVA in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre). In der alternativen Subgruppe der älteren Patienten lag ebenfalls ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis für diesen Endpunkt im indirekten Vergleich vor, hier jedoch zugunsten von TEZ/IVA.

Anzumerken ist jedoch, dass in der Studie VX14-661-106 für den Vergleich TEZ/IVA versus Placebo in beiden Altersstrata eine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit unter TEZ/IVA versus Placebo vorliegt. Das Ausmaß der Reduktion ist in der Subgruppe der älteren Patienten (bei insgesamt offensichtlich höherer Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten bei den durch die längere Erkrankungsdauer nicht nur älteren sondern im Mittel auch schwerer beeinträchtigten Patienten) jedoch deutlicher ausgeprägt. Es ist deshalb fraglich, inwieweit es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um einen Zufallsbefund handelt, der möglicherweise ein falsch positives Ergebnis des Tests auf Effektmodifikation angesichts von einer sehr zahlreichen Testung und damit nicht mehr gewährleisteter Kontrolle der Irrtumswahrscheinlichkeit darstellt. Außerdem ist anzumerken, dass die Patientenanzahl in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre deutlich geringer war, als die der Patienten ab 18 Jahren. In der Gesamtschau der Subgruppenfaktoren „$FEV_1$% bei Baseline“, „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ und dem Alter scheint sich hingegen ein Trend zugunsten von TEZ/IVA abzuzeichnen, nämlich eine stärkere Reduktion der Häufigkeit jedweder Exazerbation unter TEZ/IVA versus LUM/IVA bei prinzipiell eher schwerer erkrankten Patienten auftritt.

Betrachtet man im Zusammenhang auch den Endpunkt der „Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation“, so ergibt sich auch dafür ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich des Alters und auch dafür ein statistisch signifikanter Vorteil unter LUM/IVA versus TEZ/IVA nur in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre. Für den Faktor „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ lag ebenfalls ein Beleg auf Effektmodifikation vor, mit einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis zugunsten von LUM/IVA versus TEZ/IVA für Patienten ohne vorangegangene Inhalation von Antibiotika. Hingegen liegen auch bei diesem Endpunkt nicht statistisch signifikante numerische Vorteile zugunsten von TEZ/IVA versus LUM/IVA für diejenigen Patienten vor, die tendenziell schwerer erkrankt sind (Patienten ≥ 18 Jahre, Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika).

Diese beiden Operationalisierungen des Endpunktes „Auftreten jedweder pulmonaler Exazerbation“ führen ausschließlich für die Patienten < 18 Jahre zu einem geringeren Nutzen unter TEZ/IVA versus LUM/IVA. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

**Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation in 24 Wochen** sowie **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation**

Für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA versus TEZ/IVA. Belege auf Subgruppeneffekte traten nicht auf, so dass das Ergebis auf dem Niveau des Gesamtkollektivs zu interpretieren ist.

Betrachtet man im Zusammenhang auch den Endpunkt der „Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbation“, so ergibt sich auch dafür ein statistisch signifikanter Vorteil unter LUM/IVA versus TEZ/IVA. Belege auf Effektmodifikation traten für diese Operationalisierung des Endpunktes nicht auf, so dass das Ergebnis auf dem Niveau des Gesamtkollektivs zu interpretieren ist.

Diese beiden Operationalisierungen des Endpunktes „Auftreten von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation“ führen daher zu einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen für TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

**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 ergeben sich für vier von neun geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auf Gesamtniveau, sondern ausschließlich innerhalb von Subgruppen interpretierbar.

Für die Faktoren „Alter“, „$FEV_1$% bei Baseline“, „vorangegangene Antibiotika-Inhalation“ und „vorangegangene Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“ ergaben sich dabei für den indirekten Vergleich TEZ/IVA versus LUM/IVA jeweils in einer der beiden Subgruppen dieser Faktoren statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA. Statistisch signifikante Vorteile für TEZ/IVA lagen dabei für die älteren Patienten (≥ 18 Jahre), für die Patienten mit einem $FEV_1$% < 40 % bei Baseline, für die Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika und für die Patienten mit vorhergegangener Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa vor. Die Verbesserungen lagen im Bereich von 4,3 bis zu 12,5 Punkten (letzterer sehr hoher Wert trat bei den Patienten mit $FEV_1$% < 40 % bei Baseline auf). Diese Ausprägungen scheinen daraufhin zu deuten, dass insgesamt die deutlicheren Vorteile bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den im Mittel schwerer erkrankten Patienten auftraten.

Da für diese Domäne des CFQ-R mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine validierte MCID vorliegt, zeigt das zusätzlich gewonnene Ergebnis einer statistisch signifikant verbesserten Responserate unter TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA einen deutlichen Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation an.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über weiter Behandlung für 24 Wochen mit TEZ/IVA praktisch konstant (nur eine numerisch geringe, statistisch nicht signifikante Änderung in dem Verlängerungsintervall für die weiterbehandelten Patienten). Die Responderrate für diese Domäne bleibt nach 24 Wochen (Behandlung in der Studie VX14-661-106) auch für weitere 24 Wochen praktisch unverändert hoch.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ eine relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA. Wegen des Nachweises auf Basis des indirekten Vergleichs, der unter Verwendung einer Meta-Analyse (aus zwei RCT) vs. einer RCT vorgenommen werden konnte, ist dieser als Hinweis einzustufen.

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

In vier der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils für einzelne Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vor.

In der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ lagen statistisch signifikante Vorteile für TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA für die Patienten ≥ 18 Jahre vor, für Patienten ohne vorangegangene Inhalation hypertoner Kochsalzlösung und für Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden. Auf der anderen Seite gab es für diese Domäne einen Vorteil für LUM/IVA in der Subgruppe der Patienten < 18 Jahre; für die Subgruppe „Alter“ liegt von daher also eine deutliche qualitative Interaktion vor.

Auch in den Domänen „Rollenfunktion“ und „Vitalität“ gab es in je einer Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von TEZ/IVA (Patienten < 18 Jahre bzw. Patienten mit vorangegangener Inhalation von Antibiotika). Für die Domäne „Therapiebelastung“ gab es hingegen wieder einen Vorteil für TEZ/IVA in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden.

Insgesamt ist jedoch zu diesen Subgruppeneffekten zu sagen, dass deren klinische Relevanz jeweils nicht gezeigt wurde, da die 95%-Konfidenzintervalle der standardisierten Effektmaße (Hedges‘ g) eine mindestens geringe klinische Relevanz jeweils nicht belegen. Daher kann aus diesen Ergebnissen – jeweils wie diskutiert, in Subgruppen aufgetreten – nicht auf das Vorliegen eines Zusatznutzens geschlossen werden.

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

Die Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die wenigen Patienten, die in der Studie noch nicht 14 Jahre alt waren – und für die daher die Beurteilung der Lebensqualität zusätzlich durch die Eltern bzw. Betreuungspersonen erfolgte, waren die Unterschiede zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA im indirekten Vergleich mit einer Ausnahme für alle Domänen nicht statistisch signifikant. In der Domäne „Therapiebelastung“ trat für das „Gesamtkollektiv“ der hier nur betroffenen Patienten unter 14 Jahren ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von TEZ/IVA im indirekten Vergleich zu LUM/IVA auf.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht gezeigt wurde, da das 95%-Konfidenzintervall des standardisierten Effektmaßes (Hedges‘ g) eine mindestens geringe klinische Relevanz nicht belegt. Zusätzlich ist das Ergebnis eher implausibel, da die Selbsteinschätzung der Patienten insgesamt (wozu auch die hier diskutierte Gruppe der Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren gehören, die auch selbst den CFQ-R ausfüllen) für diese Domäne „Therapiebelastung“ zumindest in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation von Corticosteroiden ein statistisch signifikant positives Ergebnis für TEZ/IVA ergaben (und die alternative Subgruppe ein numerisch positives aber statistisch nicht signifikantes Ergebnis erbrachte). Daher wird dieses Ergebnis nicht im Sinne des Vorliegens eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens interpretiert.

**Mortalität**

Zur Beurteilung der Mortalität traten in allen drei Studien und den beiden für den indirekten Vergleich relevanten Behandlungsgruppen (TEZ/IVA bzw. LUM/IVA) 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 Abschnitt 4.5.4).

**Sicherheit/Verträglichkeit:**

Für keinen der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt hatten) sowie für keinen der sieben dargestellten Endpunkte „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ liegen statistisch signifikante Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vor.

Es zeigen sich jedoch Trends zugunsten TEZ/IVA bezüglich der Sicherheit (Atemnot RR: 0,55 [0,25;1,21] und unerwünschter Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten RR: 0,35 [0,09;1,40]).

Dies deckt sich auch mit Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag (sog. „Real World Daten“), die seit Markteintritt von LUM/IVA für Patienten ab 12 Jahren (November 2015) gesammelt und publiziert wurden. Zwei Beobachtungsstudien, eine französische (8) und eine australische (9), beschrieben die Erfahrungen mit Patienten mit stark fortgeschrittener Lungenerkrankung ($FEV_1$% < 40 %). In beiden Studien traten respiratorische unerwünschte Ereignisse, insbesondere Atemnot und Brustenge, deutlich häufiger auf als in den pivotalen RCT zu LUM/IVA, die in den indirekten Vergleich eingingen (VX12-809-103, VX12-809-104). Eine amerikanische monozentrische Studie, die zusätzlich Patienten mit einer weniger eingeschränkten Lungenfunktion untersuchte, kam zu ähnlichen Ergebnissen: respiratorische UE unter LUM/IVA traten bei Patienten mit besserer Lungenfunktion bei Therapiebeginn seltener auf als bei Patienten mit schlechterer Lungenfunktion (10). In allen genannten Studien lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund respiratorischer UE abbrachen, deutlich über denen der Zulassungsstudien für LUM/IVA.

Für LUM/IVA zeigt sich ein akuter Abfall der Lungenfunktion in den ersten Stunden nach der initialen Einnahme (9, 11, 12); dieser könnte mitverantwortlich sein für die respiratorischen unerwünschten Ereignisse, die meist zu Beginn der Behandlung auftreten (12). Der akute Abfall der Lungenfunktion nach initialer Einnahme ist auch für TEZ/IVA (VX14-661-106) untersucht worden (13); es konnte kein signifikanter Abfall der Lungenfunktion gegenüber Placebo festgestellt werden. Diese Daten lassen vermuten, dass unter Realbedingungen, insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion – nur wenige dieser Patienten waren in den RCT des indirekten Vergleichs für LUM/IVA (VX12-809-103 und -104) bzw. TEZ/IVA (VX14-661-106) eingeschlossen - unter TEZ/IVA eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit zu beobachten sein wird als unter LUM/IVA. Studie VX15-661-114 (siehe hierzu Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8) untersucht eben diese Frage der Sicherheit und Verträglichkeit von TEZ/IVA bei Patienten, die LUM/IVA aufgrund respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen mussten.

**Weitere Endpunkte**

Ein weiterer Vorteil zugunsten TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA ist in den Arzneimittelwechselwirkungen zu sehen. Im Gegensatz zu Lumacaftor, führt Tezacaftor, nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen. Dies hat für CF-Patienten, die im Rahmen der symptomatischen BSC meist eine Vielzahl weiterer Medikamente einnehmen, spürbare Vorteile.

Da die Induktion von CYP3A4 durch eine Therapie mit LUM/IVA zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Medikamenten führt, wird für diese Medikamente eine gemeinsame Anwendung mit LUM/IVA entweder nicht empfohlen oder es muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (gilt z.B. für Immunsuppresiva, Antidepressiva, Antiphlogistika (Ibuprofen), Antipsychotika, Benzodiazepine, Protonenpumpenhemmer/H2-Blocker, systemische Kortikosteroide, orale Hypoglykämika, bestimmte Antibiotika und Antimykotika) (14). Insbesondere sind hormonelle Kontrazeptiva bei einer Therapie mit LUM/IVA nicht als wirksam anzusehen (14). Die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva ist bei einer Therapie mit TEZ/IVA jedoch nicht eingeschränkt (15), was für Patientinnen einen großen Zugewinn bei der Auswahl der Möglichkeiten der Empfängnisverhütung bedeutet.

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 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen geringen Zusatznutzen

bezüglich der Morbidität ($FEV_1$%) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) bei Behandlung mit Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor versus LUM/IVA (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Innerhalb der Morbidität liegen hinsichtlich des Auftretens jedweder pulmonaler Exazerbation bei Patienten < 18 Jahren und hinsichtlich von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen für das Gesamtkollektiv Hinweise auf einen geringeren Nutzen unter Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor im indirekten Vergleich zu LUM/IVA vor. Für die Interpretation des Endpunktes „Auftreten jedweder Exazerbationen“ ist in Ergänzung des obigen Abschnittes zusätzlich zu beachten, dass die Ereignisse der Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen in der Zählung jedweder Exazerbation enthalten sind (Hospitalisierungen umfassen jeweils ca. ein Drittel aller Exazerbationen) und insofern diese beiden Aspekte der Morbidität nicht vollkommen separat bewertet werden können. Für die Interpretation dieser Ergebnisse ist es zudem wichtig, dass Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, als Untergruppe „jedweder Exazerbation“, insgesamt eher seltene Ereignisse darstellen. Deshalb könnten sie ggf. stärker anfällig für zufällige Effekte sein als die Endpunkte mit häufiger auftretenden Ereignissen (jedwede pulmonale Exazerbation, mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation).

Summarisch wird in der Abwägung positiver und negativer Effekte, deren Relevanz und Stärke und deren Vorhandensein für das Gesamtkollektiv oder nur Subgruppen der **Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Tezacaftor/Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **Lumacaftor/Ivacaftor** (jeweils zuzüglich *Best Supportive Care*) als **gering** eingestuft.

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-106 (TEZ/IVA versus Placebo) und zweier randomisierter kontrollierter Studien (VX12-809-103 und -104 für LUM/IVA versus Placebo) konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials zu einem indirekten Vergleich herangezogen werden. Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor bei verlängerter Behandlung (über insgesamt 48 Wochen) ableitbar. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor im indirekten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen für Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor** 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 den indirekten Vergleich eingegangenen 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 Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) im Anwendungsgebiet A auf den

deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu den Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor versus BSC auf den deutschen Versorgungskontext hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung und in der Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für dieses Kombinationsarzneimittel (Orkambi®) bestätigt (3).

### 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 4-346: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| **Bezeichnung der Patientengruppen** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|
| Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. | Hinweis auf geringen 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.*

Da keine direkte Evidenz anhand von RCT für den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels TEZ/IVA (+ BSC) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LUM/IVA + BSC vorliegt, wird ein indirekter Vergleich durchgeführt.

Durch das bekannte Evidenzspektrum (vorhandene relevante RCT) beider Arzneimittel ist ein indirekter Vergleich über Placebo als Brückenkomparator eine geeignete Methode, um den nötigen Vergleich zwischen Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor zu bewerten. Alle in den indirekten Vergleich eingeschlossenen RCT sind vergleichbar bzgl. Studiendesign und Patientencharakteristika. Sie eignen sich somit für einen indirekten Vergleich. Weitere Studien als diejenigen, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war, wurden bei der durchgeführten Literatur- und Registerrecherche nicht identifiziert. Somit konnten keine weiteren Studien in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden.

### 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 den eingeschlossenen RCT des indirekten Vergleichs 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 VX14-661-106 eingeschlossen und bis zu 96 Wochen weiter mit Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor behandelt wurden. In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Interimsanalysen 1 und 2 der Subgruppe der Patienten, die zuvor an der Studie VX14-661-106 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 des indirekten Vergleichs.

### 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%-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:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

**Das forcierte Einsekundenvolumen ($FEV_1$) 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 (81). 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 (82) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 91).

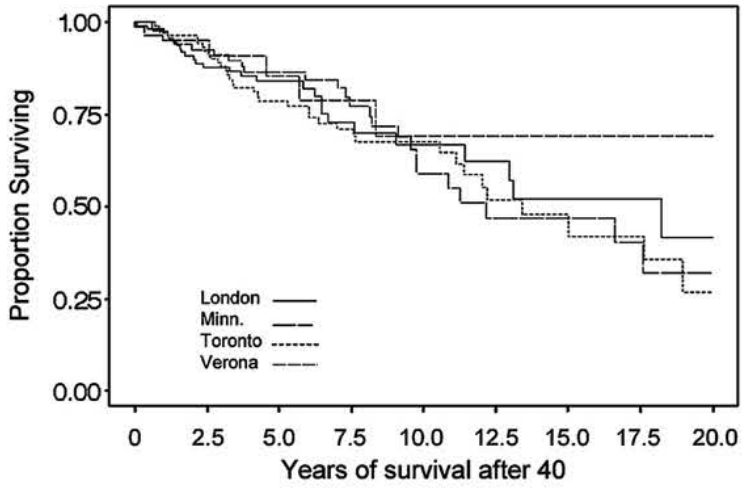


Abbildung 91: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

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 (83). 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 (16). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (84). 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 (85). 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 ($FEV_1$%) (16).

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 (86). Abbildung 92 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_1$%.

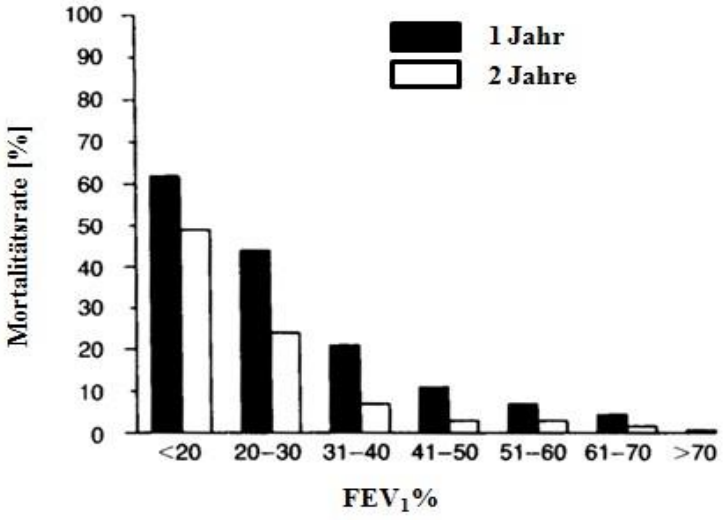



Abbildung 92: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_1$%

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 (86). Eine weitere Untersuchung (87) 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 (88).

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 (29). 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 (89, 90) 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 (16). 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 (19).

## 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 4-347: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

| **Studie** | **verfügbare Quellen** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Studienberichte** | **Registereinträge** | **Publikationen** | **Zusatzanalysen** |
| VX14-661-106 | (55) | (52-54) | (13) | (56) |
| VX12-809-103 | (67) | (58-62) | (68-71) | (74) |
| VX12-809-104 | (72) | (63-66) | (68-71) | (75) |
| VX14-661-110 | (77, 78) | (79) | (80) | - |

## 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. Vertex Pharmaceuticals Inc. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi), Modul 4A, Stand: 10.12.2015. 2015.
8. Hubert, D, Chiron, R, Camara, B, et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. J Cyst Fibros. 2017;16(3):388-91.
9. Popowicz, N, Wood, J, Tai, A, et al. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. J Cyst Fibros. 2017;16(3):392-4.
10. Jennings, MT, Dezube, R, Paranjape, S, et al. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(11):1662-6.
11. Labaste, A, Ohlmann, C, Mainguy, C, et al. Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2017;16(6):709-12.
12. Marigowda, G, Liu, F, Waltz, D. Effect of bronchodilators in healthy individuals receiving lumacaftor/ivacaftor combination therapy. J Cyst Fibros. 2017;16(2):246-9.
13. Taylor-Cousar, JL, Munck, A, McKone, EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017;377(21):2013-23.

14. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2017. Fachinformation zu Orkambi®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879 [Zugriff am: 11.12.2017].
15. European Medicines Agency. EPAR Symkevi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
17. 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.
18. 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.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
20. Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
21. 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.
22. Wang, X, Dockery, DW, Wypij, D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. Pediatr Pulmonol. 1993;15(2):75-88.
23. 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.
24. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205-16.
25. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.
26. Zemanick, ET, Harris, JK, Wagner, BD, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. PLoS One. 2013;8(4):e62917.
27. Zemanick, ET, Wagner, BD, Harris, JK, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. Pediatr Pulmonol. 2010;45(6):569-77.
28. 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.
29. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153(4):345-52.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. Targett, K, Bourke, S, Nash, E, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. Occup Med (Lond). 2014;64(2):87-94.
36. Quittner, AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1998;4(6):326-31.
37. Goss, CH, Quittner, AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):378-86.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. DerSimonian, R, Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7(3):177-88.
49. Higgins, JP, Thompson, SG, Deeks, JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327(7414):557-60.
50. Bucher, HC, Guyatt, GH, Griffith, LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.
51. Wells, GA, Sultan, SA, Chen, L, et al. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009.
52. 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: 17.09.2018].
53. 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: 17.09.2018].
54. PharmNet. 2014. 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: 17.09.2018].
55. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX14-661-106. 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. 26.05.2017. Version 1.0. 2017.
56. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zuatzanalysen zur Begleitmedikation der Studie VX14-661-106. 2018.
57. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zuatzanalysen der Studie VX14-661-106 zur Dossiererstellung. 2018.
58. Clinicaltrials.gov. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR-Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923 [Zugriff am: 17.09.2018].
59. ICTRP. 2014. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 17.09.2018].
60. ICTRP. 2017. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR-Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 17.09.2018].
61. Euctr. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24 [Zugriff am: 17.09.2018].
62. PharmNet. 2012. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 17.09.2018].
63. Clinicaltrials.gov. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949 [Zugriff am: 17.09.2018].
64. ICTRP. 2017. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 17.09.2018].

65. Euctr. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40 [Zugriff am: 17.09.2018].
66. PharmNet. 2012. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 17.09.2018].
67. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX12-809-103. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 08.09.2014. Version 1.0. 2014.
68. Elborn, JS, Ramsey, BW, Boyle, MP, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4(8):617-26.
69. McColley, SA, Konstan, MW, Ramsey, BW, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. J Cyst Fibros. 2018.
70. Solem, CT, Vera-Llonch, M, Tai, M, et al. Pulmonary exacerbations, lung dysfunction, and EQ-5D measures in adolescents and adults with cystic fibrosis and homozygous for the F508del-CFTR mutation. Value in Health. 2016;19(3):A116-A7.
71. Wainwright, CE, Elborn, JS, Ramsey, BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del CFTR. New England Journal of Medicine. 2015;373(3):220-31.
72. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX12-809-104. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 02.09.2014. Version 1.0. 2014.
73. Vertex Pharmaceuticals Inc. Retrospektive Analyse von CF-Patienten in Deutschland. 2015.
74. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zuatzanalysen der Studie VX12-809-103 zur Dossiererstellung. 2015.
75. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zuatzanalysen der Studie VX12-809-104 zur Dossiererstellung. 2015.
76. Vertex Pharmaceuticals Inc. Übersicht der p-Werte der Interaktionstests der Studie VX14-661-106 bzw. der Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104. 2018.
77. 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.
78. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interimsanalyse 2 der Studie VX14-661-110. 2018.

79. 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].
80. Flume, P, Lekstrom-Himes, J, Biner, RF, et al. A Phase 3 Study of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) Therapy: Interim Analysis of Pooled Long-term Safety, and Efficacy in Patients Homozygous for F508del-CFTR. 41st Annual European Cystic Fibrosis Conference, June 6-9, 2018; Belgrade, Serbia. 2018.
81. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatr Res. 1997;41(2):161-5.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Mangiapane, S, Garrido, MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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<br>randomized | 784.363 |
| S14 | placebo | 211.676 |
| S15 | S12 OR S13 OR S14 | 850.322 |
| S16 | MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT<br>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<br>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

Im Folgenden wird die Suchstrategie für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor) dargestellt. Die Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel (Tezacaftor/Ivacaftor) entspricht derjenigen, die in Anhang 4-A1 aufgeführt ist.

| | 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 | LUMACAFTOR* | 208 |
| S6 | RN(936727-05-8) | 0 |
| S7 | "VX-809" OR VX809 OR "VX 809" | 104 |
| S8 | S5 OR S6 OR S7 | 251 |
| S9 | S4 AND S8 | 179 |
| S10 | ORKAMBI | 35 |
| S11 | S9 OR S10 | 189 |
| 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 | 21 |

| | |
|---|---|
| **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.EXPLODE("lumacaftor") | 714 |
| S25 | lumacaftor* | 956 |
| S26 | RN(936727-05-8) | 532 |
| S27 | "VX-809" OR VX809 OR "VX 809" | 507 |
| S28 | S24 OR S25 OR S26 OR S27 | 1.013 |
| S29 | S23 AND S28 | 810 |
| S30 | EMB.EXACT.EXPLOD E("ivacaftor plus lumacaftor") | 342 |
| S31 | orkambi | 166 |
| S32 | S29 OR S30 OR S31 | 819 |
| 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.EXPLODE("placebo") | 361.641 |
| S37 | S33 OR S34 OR S35<br>OR S36 | 1.592.778 |
| S38 | S32 AND S37 | 154 |
| S39 | S18 OR S38 | 175 |
| S40 | S18 OR S38 | 160[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 | (orkambi):ti,ab,kw | 15 |
| #2 | (lumacaftor or VX-809 or VX809 or "VX 809"):ti,ab,kw | 102 |
| #3 | (ivacaftor or VX-770 or "VX 770" or VX770 or KALYDECO):ti,ab,kw | 308 |
| #4 | #2 AND #3 | 98 |
| #5 | #1 OR #4 | 104 |

## 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:<br>symkevi OR symdeko<br>Suche 2:<br>(tezacaftor OR "VX 661" OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770) |
| **Treffer** | Suche 1: 0<br>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<br>Suche 2: ivacaftor AND VX-661<br>Suche 3: symkevi OR symdeko<br>Suche 4: ivacaftor AND VX661<br>Suche 5: ivacaftor AND 1152311-62-0<br>Suche 6: tezacaftor AND VX-770<br>Suche 7: tezacaftor AND VX770<br>Suche 8: tezacaftor AND 873054-44-5<br>Suche 9: tezacaftor AND kalydeco |
| **Treffer** | insgesamt: 72<br>davon Duplikate: 41<br>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]<br>Suche 2: symkevi [textfelder] OR symdeko [textfelder]<br>Suche 3: tezacaftor [active substance] AND ivacaftor [active substance]<br>Suche 4: tezacaftor [active substance] AND VX-770 [active substance] |
| **Treffer** | Suche 1: 10<br>Suche 2: 0<br>Suche 3: 4 (ausschließlich Duplikate zu Suche 1)<br>Suche 4: 4 (ausschließlich Duplikate zu Suche 1) |

## Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Folgenden wird die Suchstrategie für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor) dargestellt. Die Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel (Tezacaftor/Ivacaftor) entspricht derjenigen, die in Anhang 4-A1 aufgeführt ist.

| **Studienregister** | **Treffer insgesamt** | **Anzahl Duplikate** | **Treffer identifiziert** |
|---|---|---|---|
| clinicaltrials.gov | 45 | 0 | 45 |
| EU Clinical Trials Register | 29 | 9 | 20 |
| WHO – ICTRP-Portal | 91 | 47 | 44 |
| PharmNet.Bund | 21 | 12 | 9 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrials.gov |
| **Datum der Suche** | 17.09.2018 |
| **Suchstrategie** | orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR "VX 809") AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [field : other terms] |
| **Treffer** | 45 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU Clinical Trials Register |
| **Internetadresse** | www.clinicaltrialsregister.eu |
| **Datum der Suche** | 17.09.2018 |
| **Suchstrategie** | Suche 1:<br>orkambi<br>Suche 2:<br>(ivacaftor OR kalydeco OR VX770 OR "VX 770") AND (lumacaftor OR VX809 OR "VX 809") |
| **Treffer** | insgesamt: 29<br>davon Duplikate: 9<br>Unikate: 20 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | WHO – ICTRP-Portal |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| **Datum der Suche** | 17.09.2018 |
| **Suchstrategie** | Suche 1: ivacaftor AND lumacaftor<br>Suche 2: orkambi<br>Suche 3: ivacaftor AND VX-809<br>Suche 4: ivacaftor AND VX809<br>Suche 5: ivacaftor AND 936727-05-8<br>Suche 6: lumacaftor AND VX-770<br>Suche 7: lumacaftor AND VX770<br>Suche 8: lumacaftor AND 873054-44-5<br>Suche 9: lumacaftor AND kalydeco |
| **Treffer** | insgesamt: 91<br>davon Duplikate: 47<br>Unikate: 44 |

| | |
|---|---|
| **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]<br>Suche 2: symkevi [textfelder] OR symdeko [textfelder]<br>Suche 3: tezacaftor [active substance] AND ivacaftor [active substance]<br>Suche 4: tezacaftor [active substance] AND VX-770 [active substance] |
| **Treffer** | Suche 1: 7<br>Suche 2: 3 (ein Treffer davon ein Duplikat zu Suche 1)<br>Suche 3: 5 (ausschließlich Duplikate zu Suche 1 oder Suche 2)<br>Suche 4: 6 (ausschließlich Duplikate zu Suche 1 oder Suche 2) |

## 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. | A3 |
| 2. | Flume, P, Lekstrom-Himes, J, 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 homozygous for F508del-CFTR. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;17:S64-S5. | A3 |
| 3. | 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. | A3 |
| 4. | 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). | A3 |
| 5. | Sutharsan, S, Taylor-Cousar, J, Lekstrom-Himes, J, Wang, L, Lu, Y, Elborn, JS. Efficacy and safety of tezacaftor/ivacaftor in patients aged >= 12 years with CF homozygous for F508del-CFTR: A randomized placebo (PBO)-controlled phase 3 trial. Pneumologie. 2018;72. | A3 |
| 6. | Taylor-Cousar, JL, Elborn, S. Advances in treating patients homozygous for F508del. Pediatric Pulmonology. 2017;52:173-5. | A3 |
| 7. | Taylor-Cousar, JL, Lekstrom-Himes, J, Wang, L, Lu, Y, Elborn, S. Efficacy and safety of tezacaftor/ ivacaftor in patients aged ≥12 years with cf homozygous for f508del-cftr: A randomized placebo-controlled phase 3 trial. Pediatric Pulmonology. 2017;52:307. | A3 |
| 8. | Donaldson, S, Pilewski, J, Griese, M, Dong, Q, Lee, PS. VX-661, an investigational CFTR corrector, in combination with ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with CF and homozygous for the F508Del-CFTR mutation: interim analysis. Journal of Cystic Fibrosis. 2013;12 Suppl 1:S14, Abstract no: WS7.3. | A3 |
| 9. | Donaldson, SH, Pilewski, JM, Griese, M, Cooke, J, Viswanathan, L, Tullis, E, et al. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197(2):214-24. | A3 |
| 10. | 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. | A3 |
| 11. | Taylor-Cousar, JL, Munck, A, McKone, EF, van der Ent, CK, Moeller, A, Simard, C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. The New England journal of medicine. 2017;377(21):2013-23. | A3 |

## Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Liste für die Suche nach Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor für den indirekten Vergleich:

| Nr. | Publikation | Auschlussgrund |
|---|---|---|
| 1. | Doull, I. Cystic fibrosis papers of the year 2017. Paediatric Respiratory Reviews. 2018;27:2-5. | A8 |
| 2. | Flume, P, Lekstrom-Himes, J, 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 homozygous for F508del-CFTR. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;17:S64-S5. | A8 |
| 3. | 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 |
| 4. | 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). | A8 |
| 5. | Sutharsan, S, Taylor-Cousar, J, Lekstrom-Himes, J, Wang, L, Lu, Y, Elborn, JS. Efficacy and safety of tezacaftor/ivacaftor in patients aged >= 12 years with CF homozygous for F508del-CFTR: A randomized placebo (PBO)-controlled phase 3 trial. Pneumologie. 2018;72. | A8 |
| 6. | Taylor-Cousar, JL, Elborn, S. Advances in treating patients homozygous for F508del. Pediatric Pulmonology. 2017;52:173-5. | A8 |
| 7. | Taylor-Cousar, JL, Lekstrom-Himes, J, Wang, L, Lu, Y, Elborn, S. Efficacy and safety of tezacaftor/ ivacaftor in patients aged ≥12 years with cf homozygous for f508del-cftr: A randomized placebo-controlled phase 3 trial. Pediatric Pulmonology. 2017;52:307. | A8 |
| 8. | Donaldson, S, Pilewski, J, Griese, M, Dong, Q, Lee, PS. VX-661, an investigational CFTR corrector, in combination with ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with CF and homozygous for the F508Del-CFTR mutation: interim analysis. Journal of Cystic Fibrosis. 2013;12 Suppl 1:S14, Abstract no: WS7.3. | A6 |
| 9. | Donaldson, SH, Pilewski, JM, Griese, M, Cooke, J, Viswanathan, L, Tullis, E, et al. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197(2):214-24. | A6 |
| 10. | 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. | A6 |

Liste für die Suche nach Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor für den indirekten Vergleich:

| Nr. | Publikation | Auschlussgrund |
|---|---|---|
| 1. | Doull, I. Cystic fibrosis papers of the year 2017. Paediatric Respiratory Reviews. 2018;27:2-5. | A8 |
| 2. | Boyle, MP, Bell, S, Konstan, M, McColley, SA, Kang, L, Patel, N. The investigational cftr corrector, VX-809 (lumacaftor) co-administered with the oral potentiator ivacaftor improved CFTR and lung function in F508DEL homozygous patients: Phase II study results. Pediatric Pulmonology. 2012;47:315. | A6 |
| 3. | Boyle, MP, Bell, S, Konstan, MW, McColley, SA, Wisseh, S, Spencer-Green, G. VX-809, an investigational CFTR corrector, in combination with VX-770, an investigational CFTR potentiator, in subjects with CF and homozygous for the F508del-CFTR mutation. Pediatric Pulmonology. 2011;46:287. | A6 |
| 4. | Brewington, JJ, McPhail, GL, Clancy, JP. Lumacaftor alone and combined with ivacaftor: Preclinical and clinical trial experience of F508del CFTR correction. Expert Review of Respiratory Medicine. 2016;10(1):5-17. | A8 |
| 5. | De Boeck, K, Elborn, J, Ramsey, B, Boyle, MP, Konstan, MW, Huang, X, et al. Efficacy and safety of lumacaftor+ivacaftor combination therapy in patients with CF homozygous for F508DEL-CFTR by Fev1 subgroups. Pediatric Pulmonology. 2015;50:283-4. | A8 |
| 6. | Elborn, J, Wainwright, CE, Ramsey, B, Huang, X, Marigowda, G, Waltz, D, et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508del-CFTR: The traffic study. Pediatric Pulmonology. 2014;49:304-5. | A8 |
| 7. | Elborn, JS, Ramsey, B, Boyle, MP, Wainwright, C, Konstan, M, Huang, X, et al. Lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. Journal of Cystic Fibrosis. 2015;14:S1. | A8 |
| 8. | Elborn, JS, Ramsey, B, Boyle, MP, Wainwright, C, Konstan, M, Huang, X, et al. Lumacaftor/ivacaftor combination therapy in CF patients homozygous for F508del-CFTR with severe lung dysfunction. Journal of Cystic Fibrosis. 2015;14:S94. | A8 |
| 9. | Grasemann, H. CFTR modulator therapy for cystic fibrosis. New England Journal of Medicine. 2017;377(21):2085-8. | A5 |
| 10. | Hippolyte, S, Pabary, R, Waller, M, Jones, A, Simmonds, N, Davies, JC. Clinical trials of novel treatments for cystic fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2016;193(5):569-71. | A8 |
| 11. | Konstan, M, McKone, E, Moss, R, Marigowda, G, Cooke, J, Lubarsky, B, et al. Evidence of reduction in annual rate of fev1 decline and sustained benefits with lumacaftor and ivacaftor (LUM/IVA) in patients (PTS) with CF homozygous for f508del-cftr. Pediatric Pulmonology. 2016;51:260. | A5 |
| 12. | Konstan, MW, Ramsey, BW, Elborn, J, Boyle, MP, Waltz, D, Marigowda, G, et al. Safety and efficacy of treatment with lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with CF homozygous for F508DELCFTR. Pediatric Pulmonology. 2015;50:269-70. | A8 |
| 13. | McColley, SA, Konstan, MW, Ramsey, BW, Elborn, J, Boyle, MP, Wainwright, CE, et al. Association between changes in percent predicted fev1 and incidence of pulmonary exacerbations, including those requiring hospitalization and/or iv antibiotics, in patients with CF treated with lumacaftor in combination with ivacaftor. Pediatric Pulmonology. 2015;50:282. | A8 |
| 14. | Ramsey, B, Boyle, MP, Elborn, J, Huang, X, Marigowda, G, Waltz, D, et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508del-CFTR: Transport study. Pediatric Pulmonology. 2014;49:305. | A8 |

| | | |
|---|---|---|
| 15. | Rubin, JL, Pelligra, CG, Ward, AJ, Peng, S, O'Callaghan, L, Ishak, J. Modeling the intermediate health outcomes of patients with CF who are homozygous for the F508DEL CFTR mutation treated with lumacaftor and ivacaftor combination therapy. Pediatric Pulmonology. 2015;50:280. | A5 |
| 16. | Schneider, EK, Reyes-Ortega, F, Li, J, Velkov, T. Can Cystic Fibrosis Patients Finally Catch a Breath With Lumacaftor/Ivacaftor? Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2017;101(1):130-41. | A5 |
| 17. | Shanthikumar, S, Massie, J. A review of treatments that improve cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. Clinical Medicine Insights: Therapeutics. 2017;9. | A5 |
| 18. | Sinha, IP, Schechter, MS, Echevarria, C, Dwan, K, Southern, KW. A Cochrane review of CFTR potentiators in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 0001;12:S63. | A8 |
| 19. | 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). | A2 |
| 20. | Wainwright, CE, Elborn, JS, Ramsey, B, Huang, X, Marigowda, G, Waltz, D, et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with CF who are homozygous for ΔF508-CFTR: Phase 3 traffic and transport studies. Pediatric Pulmonology. 2014;49:156-7. | A8 |
| 21. | Boyle, MP, Bell, SC, Konstan, MW, McColley, SA, Rowe, SM, Rietschel, E, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. The Lancet Respiratory medicine. 2014;2(7):527-38. | A6 |
| 22. | Desch, M. Combined administration of lumacaftor and ivacaftor as a causal therapeutic approach. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten. 2016;39(1):42-4. | A5 |
| 23. | Taylor-Cousar, J, Jain, M, Barto, TL, Haddad, T, Atkinson, J, Tian, S, et al. Lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in patients (pts) with cystic fibrosis (CF) and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR: a 24-week open-label study. Journal of cystic fibrosis Conference: 40th european cystic fibrosis conference Spain. 2017;16(Supplement 1):S78. | A5 |

## 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 | A3 |
| 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 | A3 |
| 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 | A3 |
| 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 | A3 |
| 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 | A3 |
| 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 | A3 |
| 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 | A3 |
| 8. | 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 | A3 |

| | | |
|---|---|---|
| 9. | 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 | A3 |
| 10. | 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 | A3 |
| 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 Heterozygous for the F508del Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11 | A3 |
| 12. | 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 | A3 |
| 13. | 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 | A3 |
| 14. | 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 | A3 |
| 15. | 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 | A3 |
| 16. | 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 | A3 |
| 17. | clinicaltrials.gov. 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 | A3 |
| 18. | 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 | A3 |
| 19. | 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 | A3 |
| 20. | 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 | A3 |
| 21. | 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 | A3 |

| | | |
|---|---|---|
| 22. | 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 | A3 |
| 23. | 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 | A3 |
| 24. | 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 | A3 |
| 25. | clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195 | A3 |
| 26. | 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 | A3 |
| 27. | 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 | A3 |
| 28. | clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574 | A3 |
| 29. | clinicaltrials.gov. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548 | A3 |
| 30. | 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 | A3 |
| 31. | clinicaltrials.gov. Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101 | A3 |
| 32. | 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 | A3 |
| 33. | clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262 | A3 |
| 34. | 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 | A3 |
| 35. | 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 | A3 |
| 36. | clinicaltrials.gov. A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990 | A3 |
| 37. | 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 | A3 |
| 38. | clinicaltrials.gov. : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793 | A3 |
| 39. | clinicaltrials.gov. Personalized Theratyping Trial; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961 | A3 |

| | | |
|---|---|---|
| 40. | clinicaltrials.gov. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471 | A3 |
| 41. | clinicaltrials.gov. Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094 | A3 |
| 42. | 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/ | A3 |
| 43. | 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/ | A3 |
| 44. | 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/ | A3 |
| 45. | 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/ | A3 |
| 46. | 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/ | A3 |
| 47. | 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/ | A3 |
| 48. | 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/ | A3 |
| 49. | ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Exploratory Study to Evaluate Effects of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A3 |
| 50. | 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/ | A3 |
| 51. | 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/ | A3 |
| 52. | 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/ | A3 |
| 53. | 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/ | A3 |

| | | |
|---|---|---|
| 54. | 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/ | A3 |
| 55. | 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/ | A3 |
| 56. | 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/ | A3 |
| 57. | 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: http://apps.who.int/trialsearch/ | A3 |
| 58. | 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/ | A3 |
| 59. | ICTRP. 2018. Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. Irb; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A3 |
| 60. | 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/ | A3 |
| 61. | 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/ | A3 |
| 62. | 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/ | A3 |
| 63. | 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/ | A3 |
| 64. | 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/ | A3 |
| 65. | 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/ | A3 |
| 66. | ICTRP. 2018. Personalized Theratyping Trial. Irb; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A3 |

| | | |
|---|---|---|
| 67. | 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; | A3 |
| 68. | 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); | A3 |
| 69. | 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; | A3 |
| 70. | 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; | A3 |
| 71. | 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; | A3 |
| 72. | 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); | A3 |
| 73. | PharmNet. 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; | A3 |
| 74. | 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; | A3 |
| 75. | Euctr. 2017. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18 | A3 |
| 76. | 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 | A3 |
| 77. | 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 | A3 |
| 78. | 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 | A3 |
| 79. | 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 | A3 |

| | | |
|---|---|---|
| 80. | 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/ | A3 |
| 81. | 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/ | A3 |
| 82. | 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/ | A3 |
| 83. | 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/ | A3 |
| 84. | 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/ | A3 |
| 85. | 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/ | A3 |
| 86. | 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; | A3 |
| 87. | 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; | A3 |

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Liste für die Suche nach Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor für den indirekten Vergleich:

| 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 | 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 | 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 | 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 | 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 | 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 | A1 |
| 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 | A7 |
| 8. | 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 | A7 |
| 9. | 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 | A1 |
| 10. | 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 | A7 |

| | | |
|---|---|---|
| 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 Heterozygous for the F508del Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11 | A1 |
| 12. | 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 | A7 |
| 13. | 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 | A1 |
| 14. | 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 | A5 |
| 15. | 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 | A5 |
| 16. | 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 | A1 |
| 17. | clinicaltrials.gov. 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 | A1 |
| 18. | 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 | A7 |
| 19. | 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 | A6 |
| 20. | 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 | A7 |
| 21. | 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 | A5 |
| 22. | 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 | A1 |
| 23. | 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 | A5 |
| 24. | 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 | A2 |

| | | |
|---|---|---|
| 25. | clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195 | A2 |
| 26. | 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 | A1 |
| 27. | 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 | A7 |
| 28. | clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574 | A5 |
| 29. | clinicaltrials.gov. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548 | A2 |
| 30. | 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 | A5 |
| 31. | clinicaltrials.gov. Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101 | A7 |
| 32. | 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 | A2 |
| 33. | clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262 | A5 |
| 34. | 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 | A1 |
| 35. | 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 | A2 |
| 36. | clinicaltrials.gov. A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990 | A2 |
| 37. | 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 | A2 |
| 38. | clinicaltrials.gov. : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793 | A5 |
| 39. | clinicaltrials.gov. Personalized Theratyping Trial; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961 | A5 |
| 40. | clinicaltrials.gov. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471 | A2 |
| 41. | clinicaltrials.gov. Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094 | A2 |
| 42. | 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/ | A7 |

| | | |
|---|---|---|
| 43. | 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/ | A7 |
| 44. | 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/ | A2 |
| 45. | 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/ | A2 |
| 46. | 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/ | A2 |
| 47. | 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/ | A5 |
| 48. | 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/ | A2 |
| 49. | ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Exploratory Study to Evaluate Effects of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 50. | 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/ | A2 |
| 51. | 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/ | A2 |
| 52. | 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/ | A2 |
| 53. | 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/ | A5 |
| 54. | 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/ | A2 |
| 55. | 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/ | A5 |
| 56. | 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/ | A2 |

| | | |
|---|---|---|
| 57. | 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: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 58. | 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/ | A2 |
| 59. | ICTRP. 2018. Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. Irb; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 60. | 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/ | A1 |
| 61. | 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/ | A1 |
| 62. | 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/ | A2 |
| 63. | 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/ | A1 |
| 64. | 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/ | A6 |
| 65. | 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/ | A1 |
| 66. | ICTRP. 2018. Personalized Theratyping Trial. Irb; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 67. | 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/ | A1 |
| 68. | 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; | A1 |
| 69. | 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); | A2 |

| | | |
|---|---|---|
| 70. | 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; | A1 |
| 71. | 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; | A2 |
| 72. | 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; | A5 |
| 73. | 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); | A1 |
| 74. | PharmNet. 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; | A1 |
| 75. | 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; | A1 |
| 76. | Euctr. 2017. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18 | A7 |
| 77. | 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 | A7 |
| 78. | 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 | A6 |
| 79. | 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 | A6 |
| 80. | 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/ | A6 |
| 81. | 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/ | A6 |
| 82. | ICTRP. 2018. A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics | A2 |

| | | |
|---|---|---|
| | 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: | |
| 83. | 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/ | A7 |
| 84. | 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 | A6 |

Liste für die Suche nach Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor für den indirekten Vergleich:

| Nr. | Publikation | Auschlussgrund |
|---|---|---|
| 1. | Euctr. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11 | A7 |
| 2. | Euctr. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90 | A2 |
| 3. | Euctr. 2014. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. Bay; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35 | A1 |
| 4. | Euctr. 2014. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41 | A1 |
| 5. | Euctr. 2015. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16 | A1 |
| 6. | Euctr. 2016. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34 | A7 |
| 7. | Euctr. 2016. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29 | A1 |
| 8. | Euctr. 2016. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13 | A2 |
| 9. | Euctr. 2016. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks. Ctx CF; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38 | A1 |
| 10. | Euctr. 2016. A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. Gs US; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23 | A2 |
| 11. | 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- | A2 |

| | | |
|---|---|---|
| | search/search?query=eudract_number:2017-000540-18 | |
| 12. | Euctr. 2017. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. Pti; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24 | A1 |
| 13. | Euctr. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41 | A1 |
| 14. | Euctr. 2017. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34 | A5 |
| 15. | Euctr. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33 | A5 |
| 16. | Euctr. 2017. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42 | A2 |
| 17. | Euctr. 2018. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33 | A5 |
| 18. | Euctr. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjec. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99 | A7 |
| 19. | Euctr. 2018. Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24 | A5 |
| 20. | Clinicaltrials.gov. Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119 | A5 |
| 21. | Clinicaltrials.gov. Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381 | A4 |
| 22. | Clinicaltrials.gov. A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466 | A7 |
| 23. | Clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637 | A1 |

| | | |
|---|---|---|
| 24. | Clinicaltrials.gov. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692 | A2 |
| 25. | Clinicaltrials.gov. A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395 | A1 |
| 26. | Clinicaltrials.gov. The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843 | A5 |
| 27. | Clinicaltrials.gov. ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415 | A5 |
| 28. | Clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132 | A1 |
| 29. | Clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470 | A4 |
| 30. | Clinicaltrials.gov. Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027 | A4 |
| 31. | Clinicaltrials.gov. Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331 | A1 |
| 32. | Clinicaltrials.gov. Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451 | A1 |
| 33. | Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473 | A1 |
| 34. | Clinicaltrials.gov. Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219 | A5 |
| 35. | Clinicaltrials.gov. iPS Cell Response to CFTR Modulators; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061 | A5 |
| 36. | Clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105 | A7 |
| 37. | Clinicaltrials.gov. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233 | A1 |
| 38. | Clinicaltrials.gov. Phase 1, QT/QTC Interval Study in Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415 | A7 |
| 39. | Clinicaltrials.gov. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393 | A5 |
| 40. | Clinicaltrials.gov. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839 | A1 |
| 41. | Clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663 | A2 |

| | | |
|---|---|---|
| 42. | Clinicaltrials.gov. Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211 | A1 |
| 43. | Clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046 | A7 |
| 44. | Clinicaltrials.gov. : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793 | A5 |
| 45. | Clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602 | A5 |
| 46. | 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 | A2 |
| 47. | Clinicaltrials.gov. Orkambi Exercise Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130 | A5 |
| 48. | Clinicaltrials.gov. Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236 | A2 |
| 49. | Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109 | A2 |
| 50. | Clinicaltrials.gov. Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214 | A7 |
| 51. | Clinicaltrials.gov. GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042 | A2 |
| 52. | Clinicaltrials.gov. Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560 | A1 |
| 53. | Clinicaltrials.gov. (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789 | A5 |
| 54. | Clinicaltrials.gov. Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527 | A2 |
| 55. | Clinicaltrials.gov. Personalized Theratyping Trial; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961 | A5 |
| 56. | Clinicaltrials.gov. Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936 | A2 |
| 57. | clinicaltrials.gov. Longitudinal Assessment of Exercise Capacity and Vascular Function in Patients With CF; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595 | A5 |
| 58. | clinicaltrials.gov. Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025 | A2 |
| 59. | clinicaltrials.gov. Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495 | A2 |
| 60. | clinicaltrials.gov. Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326 | A5 |

| | | |
|---|---|---|
| 61. | clinicaltrials.gov. MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562 | A3 |
| 62. | ICTRP. 2015. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx, Nct, E. D; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A6 |
| 63. | ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label Study to Examine the Effect of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Pharmacokinetics of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A2 |
| 64. | ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Multiple Doses of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 65. | ICTRP. 2018. A Phase IIa, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated Subjects With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A2 |
| 66. | ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Single-Dose, Open-Label Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Relative Bioavailability of 2 Fixed-Dose Combinations of Lumacaftor and Ivacaftor Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A4 |
| 67. | ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Placebo and Active Controlled, Double-Blind, Parallel, Electrocardiogram Study to Evaluate the Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 68. | ICTRP. 2016. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 69. | ICTRP. 2016. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 70. | ICTRP. 2017. A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 71. | ICTRP. 2017. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 72. | ICTRP. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A4 |
| 73. | ICTRP. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallel-group, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A4 |

| | | |
|---|---|---|
| 74. | ICTRP. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 75. | ICTRP. 2017. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 76. | ICTRP. 2017. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A6 |
| 77. | ICTRP. 2017. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 78. | ICTRP. 2017. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 79. | ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of N91115 to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation Treated With Lumacaftor/Ivacaftor. N CF; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A2 |
| 80. | ICTRP. 2017. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, and Being Treated With Orkambi. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A7 |
| 81. | ICTRP. 2018. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 82. | ICTRP. 2018. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 83. | ICTRP. 2018. A Study of the Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Glucose Tolerance in Persons With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the Phe508del Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutation. P; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A4 |
| 84. | ICTRP. 2018. Intestinal Current Measurements (ICM) to Evaluate the Activation of Mutant CFTR in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 12 Years and Older, Homozygous for the p.Phe508del-CFTR Mutation, Treated With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. A. D; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A7 |
| 85. | ICTRP. 2018. A Study of the Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia in Persons With Cystic Fibrosis. P; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A4 |
| 86. | ICTRP. 2018. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |

| | | |
|---|---|---|
| 87. | 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/ | A1 |
| 88. | 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/ | A5 |
| 89. | ICTRP. 2018. Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). Ni17043Hlj; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 90. | ICTRP. 2018. Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A7 |
| 91. | ICTRP. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 92. | ICTRP. 2018. Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 93. | ICTRP. 2018. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. Chubx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A4 |
| 94. | ICTRP. 2018. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 95. | ICTRP. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term, Open-label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A1 |
| 96. | ICTRP. 2018. Effects of Orkambi on Exertional Dyspnea, Exercise Performance, and Ventilatory Responses in Adults With Cystic Fibrosis. H; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A2 |
| 97. | ICTRP. 2018. Validation of MRI as a Sensitive Tool to Longitudinally Monitor CF Lung Disease Progression and Response to CFTR Modulator Therapy in Young Children With CF. R01Hl A, Orkambi CC, Xe MRI; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 98. | ICTRP. 2018. Changes in the respiratory microbial and biochemical environment after the start of CFTR targeted treatment in patients with cystic fibrosis; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 99. | ICTRP. 2018. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A2 |
| 100. | 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/ | A5 |
| 101. | ICTRP. 2018. iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study in CF Patients Carrying the P67L Variant. Irb; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A2 |

| | | |
|---|---|---|
| 102. | ICTRP. 2018. Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. A., Aphp; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A5 |
| 103. | PharmNet. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; | A1 |
| 104. | PharmNet. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety andEfficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor inCombination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Yearsand Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for theF508del-CFTR Mutation; | A1 |
| 105. | PharmNet. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; | A1 |
| 106. | PharmNet. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; | A1 |
| 107. | PharmNet. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; | A1 |
| 108. | 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; | A2 |
| 109. | PharmNet. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation; | A2 |
| 110. | PharmNet. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis; | A2 |
| 111. | Clinicaltrials.gov. A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366 | A2 |
| 112. | ICTRP. 2017. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ | A2 |

## 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 4-348 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 4-348 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-348 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-106

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Primäres Ziel:<br>Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor in Kombination mit VX-661 über 24 Wochen bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 12 Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen.<br><br>Sekundäre Ziele:<br>• Untersuchung der Sicherheit von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor zu Woche 24<br>• Untersuchung der Pharmakokinetik von VX-661 und dessen Metaboliten, M1 und M2 (bzw. M1-661 und M2-661) sowie Ivacaftor und dessen Metaboliten M1 (M1-Ivacaftor) |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische und parallele Phase 3 Studie mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | **Amendment 1 (Version 2.0 vom 26.03.2015):**<br>• Präzisierung der Spirometrie Screening Evaluation. Diese muss wiederholt werden, wie in Abschnitt 8.1.1.1 dargestellt (Tabelle 3-1 Fußnote i im CSR)<br>• Überarbeiteter CF Fragebogen Bewertung (CFQ-R) zu Woche 8, Woche 16 und eine Safety-Follow-Up Visite mit Feedback von einer Zulassungsbehörde (Tabelle 3-2 im CSR)<br>• Einarbeitung einer Präzisierung aus dem Administrative Letter #1 (12.12.2014): der Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Early Treatment Termination (ETT) ist ein Serum basierter Beta-Human chorialer Gonadotropin Test (ß-HCG) (Tabelle 3-2 im CSR)<br>• Hinzufügung einer Fußnote im Bewertungszeitraum zur Präzisierung dass die begleitenden Antibiotika Therapien für |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | „Sinopulmonare Zeichen und Symptome“ zur Woche 24 Visite gesammelt werden. Spezifiziert in Abschnitt 11.6.12.1 im CSR (Abschnitt 11.1 und Tabelle 3-2 im CSR)<br>• Überarbeitung der Reihenfolge der Bewertungen in Folgender Reihenfolge: Schweißchlorid, klinische Blutabnahme-Labor, pharmakokinetische (PK) Blutabnahme (Abschnitt 11.1 und Tabelle 3-2 im CSR)<br>• Hinzufügung einer Fußnote zur Präzisierung des Zeitpunktes des Schweißchlorid-Tests (Tabelle 3-2 neue Fußnote „n“ im CSR)<br>• Präzisierung dass ein Safety Follow-up Visit nicht benötigt wird, wenn Patienten an der Verlängerungsstudie VX-661 in Kombination mit Ivacaftor innerhalb von 28 Tagen nach Einnahme der letzten Studiendosierung, teilnehmen. (Abschnitt 2, Tabelle 3-2, Abschnitt 8.1.3 im CSR)<br>• Überarbeitung der Liste für eingeschränkte Medikamente, so dass diese „kommerziell verfügbare CFTR Modulatoren“ beinhalten. Entfernung von „kommerziell verfügbares Kalydeco“ (Tabelle 9-1 im CSR)<br>• Präzisierung des Zeitpunkts von Schweißchlorid-Tests (Abschnitt 11.6.2 im CSR)<br>• Spezifizierung dass die Temperaturmessung oral erfolgen soll. (Abschnitt 11.7.3 im CSR)<br>• Klarstellung, dass schwerwiegende Nebenwirkungen, welche nach dem Safety Follow-Up Visit auftreten, als studienrelevant gewertet werden und Vertex GPS innerhalb von 24 Stunden berichtet wird; Hinzufügung einer Fußnote im Bewertungszeitraum zur Darstellung dieser Verpflichtung (Abschnitt 13.1.2.2 und Tabelle 3-2 neue Fußnote „x“ im CSR)<br>• Hinzufügung einer Anweisung zur Dokumentierung von schwerwiegenden Nebenwirkungen (UE) für Patienten die eine ETT |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Visite 3 Wochen oder später nach Erhalt der letzten Studiendosis. (Bsp.: AEs werden während der ETT Visite in im ICF unterzeichnet) (Abschnitt 13.1.1.3 im CSR)<br>**Amendment 2 (Version 3.0 vom 08.06.2015):**<br>• Aktualisierung der Zusammenfassung zur Reflektierung der körperlichen Veränderungen (Abschnitt 2 im CSR)<br>• Abänderung der Reihenfolge von Untersuchungen zur Reduzierung der Blutabnahmen für den Patienten (Schweißchlorid soll vor der Laboruntersuchung stattfinden und Urinanalyse vor den Blutabnahmen für die Laboruntersuchung) (Tabelle 3-2 und Abschnitt 11.1 im CSR)<br>• Hinzufügung einer ophthalmologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der EET-Visite oder Safety Follow-Up Visite für Patienten < 18 Jahre, basierend auf der Rückmeldung der entsprechenden Zulassungsbehörde (Tabelle 3-2 und Abschnitt 11.7.8 im CSR)<br>• Um einer Anfrage der Zulassungsbehörde zu entsprechen, wurden Spirometrie Untersuchungen bei Patienten < 18 Jahre 2 – 4 Stunden nach Dosisvergabe an Tag 1 und 15 hinzugefügt. Es wurden Begründungen für diese Aufnahme dieser Untersuchungen hinzugefügt; Spirometrie wurde als Safety Endpunkt hinzugefügt. (Tabelle 3-2, Abschnitt 7.2 Abschnitt 8.2 und Abschnitt 12.3.4 im CSR)<br>• Hinzufügung einer ophthalmologischen Prüfung zu den ETT und Woche 24 Visiten (Tabelle 3-2)<br>• Aktualisierung der zugelassenen Indikation für Kalydeco (Abschnitt 5 im CSR)<br>• Hinzufügung einer Begründung für die Aufnahme einer Placebo Behandlung (Abschnitt 8.2.1 im CSR)<br>• Überarbeitung der Liste für eingeschränkte Medikamente, so |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | dass verfügbare CFTR Modulatoren außer Kalydeco aufgelistet werden; Überarbeitung der Einschränkung für diese Modulatoren, so dass diese mit Ausschlusskriterium 9 übereinstimmen (keine erlaubte Anwendung innerhalb von 30 Tagen nach dem Screening) (Tabelle 9-1 im CSR)<br>• Hinzufügung von Anweisung zum Vorenthalt von Bronchidilatoren, sofern mehr als 1 Spirometrieuntersuchung bei der Visite notwendig sind. (Abschnitt 11.6.1 und Tabelle 3-2 im CSR)<br>• Überarbeitung der Formel zur Berechnung der Anzahl an Tagen für hospitalisierte, pulmonale Exazerbation (Abschnitt 11.6.12.1 im CSR)<br>• Hinzufügung von Vorgehensweisen zur Bestimmung ob Patienten in der Studie verbleiben sollten, wenn eine Linseneintrübung oder ein Katarakt während der Studie diagnostiziert wird (Abschnitt 11.7.8 im CSR)<br>• Hinzufügung einer Beschreibung der Analysemethoden welche für Spiometrie Untersuchungen nach Dosierung verwendet werden (Abschnitt 12.3.4.6.2 im CSR)<br>• Hinzufügung einer klinischen Visite zu Woche 20 für weibliche Patienten mit Schwangerschaftspotential zu einem Schwangerschaftstest mit Urin in einem Studienzentrum (Tabelle 3-2, Abschnitt 11.7.2 im CSR)<br>• Klarstellung, dass das Vertex Studienteam keinerlei Zugang zu den Postdose Schweißchlorid-Daten haben (Abschnitt 12.3.1 im CSR)<br>**Amendment 3 (Version 4.0 vom 06.05.2016):**<br>• Betreffend bisheriges Ausschlusskriterium 8, welches Patienten die LUM/IVA pivotale Studien abbrachen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials, ausschloss. Ausschlusskriterium 8 wurde überarbeitet, so dass zusätzlich Patienten, welche LUM/IVA (Orkambi) erhielten – entweder im Rahmen eines erweiterten Zugangsprogrammes |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | oder durch klinische Studien – ausschloss. Diese zusätzlichen Ausschlusskriterien wurden hinzugefügt, da die Verfügbarkeit von Orkambi de Patientenpopulation vergrößert hat, welche als nicht angemessen für eine Berücksichtigung in der Studie erscheinen. (Abschnitt 9.2 im CSR)<br>• Verdeutlichung der Zeitpunkte zur Blutprobensammlung (Abschnitt 11.7.2 im CSR)<br>• Überarbeitung des Zeitpunktes der Vorenthaltung von Bronchidilatoren vor Spirometrie Untersuchungen in Tabelle 3-2, so dass dieser mit dem Text in Abschnitt 11.6.1 im CSR übereinstimmt (Tabelle 3-2 Fußnote „o“ im CSR) |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | **Einschlusskriterien:**<br>1. Patienten (oder deren gesetzlich zugewiesenen Vertreter), welche eine Einverständniserklärung (ICF) oder – sofern angemessen – eine Zustimmungserklärung unterzeichnet haben<br>2. Bereitschaft sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests, kontrazeptiven Richtlinien oder Studienprozessen zu halten<br>3. Patienten (männlich/weiblich), 12 Jahre oder älter am Tag der Einverständniserklärung bzw. Zustimmungserklärung<br>4. Homozygot für die F508del-Mutation, der Genotyp muss im Rahmen des Screenings bestätigt werden.<br>5. Bestätigte Diagnose von CF, definiert als: Schweißchlorid ≥ 60 mmol/L mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchlorid-Test während des Screenings, sofern kein Schweißchlorid-Test in der Patientenakte dokumentiert ist)<br>6. $FEV_1 \geq 40\%$ und $\leq 90\%$ des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe (nach Wang et al. Oder Hankinson et al.) zum Zeitpunkt des |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Screenings. Spirometrie-Messungen entsprachen den Kriterien der Amerikanischen thorakalen Gesellschaft/Europäischen Atemwegsgesellschaft bzgl. Wiederholbarkeit und Richtigkeit)<br>7. Stabile CF-Erkrankung, nach Beurteilung durch den Prüfarzt<br>8. Bereitschaft 24 Wochen lang stabilem CF Medikamenten Regime zu folgen, oder, falls anwendbar, eine Safety Follow-up Visite<br><br>**Ausschlusskriterien:**<br>1. Vorausgegangene Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes, die Studienergebnisse beeinflussen kann oder zusätzliches Risiko für den patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt. Zum Beispiel:<br>• Vorausgegangene Leberzirrhose mit portaler Hypertonie und/oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z.B. QT Syndrom in der Familie, Hyokaliämie, Herzversagen, Linksherzhypertrophie, Bradykardie, Herzinfarkt, Myokardiopathie, Arrythmie (Vorhofarrhythmie oder Kammerarrhythmie), Fettleibigkeit, akute neurologische Ereignisse (Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma und autonome Neuropathie)<br>2. Alle folgenden beim Screening gemessenen Laborwerte:<br>• Hemoglobin < 10 g/dL<br>• Abnormale Lebenfunktion, definiert als mindestens der 3 folgenden Werte: ≥3 × oberes Limit des Normalbereichs (ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), ≥3 × ULN Alanin-Aminotransferase (ALT), ≥3 × ULN der Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT), ≥3 × ULN der alkalischen Phosphatase, oder ≥2 × ULN des Gesamt-Bilirubins.<br>• Abnormale Leberfunktion, definiert als jede Erhöhung von mindestens ≥5 × ULN AST oder ALT<br>• Abnormale Nierenfunktion, definiert |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | als glomuläre Filtrationsrate ≤50 mL/min/1.73 m2 (mittels Formel für Ernährungsmodifikation bei Nierenerkrankung berechnet) für Patienten ≥ 18 Jahren und ≤ 45 mL/min/1,73 $m^2$ (anhand Counahan-Barret-Gleichung berechnet) für Patienten zwischen 12 und 17 Jahren (eingeschlossen)<br>3. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosisgabe der Studie)<br>4. Ein 12-Kanal-EKG zeigt einen QTc Wert von > 450 msec im Screening. Sollte der QTC Wert die 450 msec im Screening EKG überschreiten, sollte dieses 2-mal wiederholt werden innerhalb der Screening Periode. Der Mittelwert der 3 QTc Werte sollte für die Abschätzung der Eignung des Patienten herangezogen werden.<br>5. Vorausgegangene Transplantation oder hämatologische Transplantation<br>6. Vorausgegangener oder belegter Katarakt, Linsentrübung, Y-Naht, oder lamellenartige Ringe, welche als klinisch signifikant während der ophthalmologischen Untersuchung im Rahmen des Screenings durch den Ophthalmologen festgestellt werden. Die ophthalmologische Untersuchung muss nicht wiederholt werden, sofern die Dokumentation der Untersuchung den Kriterien des Protokolls entspricht und innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 11.7.8 im CSR)<br>7. Vorausgegangener Alkohol- oder Drogenmissbrauch im vergangenen Jahr, inklusive – aber nicht limitiert auf – Cannabis, Kokain und Opiate<br>8. Teilnahme oder vorhergegangene Teilnahme an Arzneimittelstudien (einschließlich Studien, welche sich auf VX-661 und/oder Ivacaftor beziehen) innerhalb der 30 Screening-Tage<br>• Patienten werden ausgeschlossen, sofern diese in den Studien VX12-809-104 und VX12-809-105 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | (einschließlich Patienten, die die Studie abgebrochen oder abgeschlossen haben); Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) durch einen Arzt verschrieben bekommen haben; oder Lumacaftor/Ivacaftor im Rahmen eines Frühen oder Erweiterten Zugangs erhalten haben<br>• Eine Auswaschphase von 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Arzneimittelstudie oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, muss vor dem Screening vergangen sein. Der Zeitraum kann länger sein, wenn es lokale Vorschriften erfordern.<br>• Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) war erlaubt<br>9. Verwendung von eingeschränkten Medikationen oder Nahrung innerhalb des festgelegten Zeitfensters vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (definiert in Tabelle 9-1 im CSR)<br>10. Sexuell aktive Patienten mit Fortpflanzungspotenzial, welche nicht einverstanden waren, den Verhütungsvoraussetzungen zu folgen<br>11. Schwangere oder stillende Frauen (Frauen die gebärfähig waren mussten einen negativen Schwangerschaftstest während des Screenings an Tag 1 vorweisen)<br>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<br>• der Patient unabhängig lebt und wohnt und nicht gemeinsam mit einem Mitarbeiter der Studie oder<br>• der Patient an einem anderen Studienzentrum teilnimmt, an welchem der Familienangehörige nicht angestellt ist.<br>13. Kolonisation mit Organismen, die mit |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abcessus). Für Patienten mit einer Vorgeschichte an positiven Kulturen, verwendete der Prüfarzt folgende Kriterien um einen Patienten als frei von Kolonisierung zu beurteilen:<br>• Der Patient sollte zwei negative Befunde der Atemwege für die entsprechenden Erreger in den letzten 12 Monaten, ohne weitere positive Kulturen gehabt haben.<br>• Die 2 Atemwegskulturen sollten zeitlich mindestens 3 Monate auseinander liegen.<br>• Eine der beiden Atemwegskulturen sollte innerhalb der letzten 6 Monate gewonnen worden sein. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrisch mit 91 Zentren in 12 Ländern in USA, Frankreich, Deutschland, Italien, Schweiz, Spanien, England, Kanada, Irland, Dänemark, Niederlande und Schweden |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Studienarm 1:<br>• 100 mg VX-661 qd + 150 mg IVA q12h. Leicht gelbliche Filmtablette am Morgen zur oralen Einnahme<br>• 150 mg Ivacaftor am Abend. Leicht bläulich zur oralen Einnahme<br>Studienarm 2:<br>• Placebo. Leicht gelblich am Morgen und leicht bläulich am Abend. Zur oralen Einnahme. |
| **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:<br>Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor in Kombination mit VX-661 zu Woche 24 bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 12 Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen.<br><br>Sekundäre Ziele:<br>• Untersuchung der Sicherheit von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor zu Woche 24<br>Untersuchung der Pharmakokinetik von VX-661 und dessen Metaboliten, M1 und M2 (bzw. M1-661 und M2-661) sowie Ivacaftor |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | und dessen Metaboliten M1 (M1-Ivacaftor).<br><br>Erhebungszeitpunkte für primäre und sekundäre Zielkriterien: Tag 1, Tag 15 (± 3 Tage), Woche 4 (± 5 Tage), Woche 8 (± 5 Tage), Woche 12 (± 5 Tage), Woche 16 (± 5 Tage), Woche 20 (± 5 Tage), Woche 24 (± 5 Tage) |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | *Primäre Variablen:*<br><br>Protokoll Version 4.0: Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung des Ausgangswert in $FEV_1$% als abhängige Variable bei jeder Visite; Behandlung, Visite und die Interaktion Behandlung×Visite als feste Effekte; und Patient als Zufallsgröße mit Anpassung im Geschlecht (männlich vs. Weiblich), Altersgruppe zum Zeitpunkt der Visite im Screening (< 18 vs ≥ 18 Jahre alt), und Lungenfunktionseinschränkung ($FEV_1$%) während der Screening-Periode (< 70% vs ≥ 70%)<br><br>SAP Version 2.0: Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung des Ausgangswert in $FEV_1$%bei jeder Post-Baseline-Visite (Tag 15 und Wochen 4, 8, 12, 16 und 24) als abhängige Variable und die folgenden festen Effekte: Behandlung, Visite, die Interaktion Behandlung×Visite, Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Altersgruppe (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) zum Zeitpunkt des Screenings, zusätzlich als Ausgangswert im $FEV_1$% und $FEV_1$%-Wert bei Visite<br><br>*Sekundäre Variablen:*<br><br>Protokoll Version 4.0: Anzahl von pulmonalen Exazerbationen (PE) bis Woche 24: für die Anzahl von PE wurde der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mittels Regressionsanalyse für eine negative binominale Verteilung mit den Variablen Behandlung, Geschlecht, Altersgruppe bei Studienbeginn und im Screening festgestellter $FEV_1$%-Grad als Covariablen untersucht.<br><br>SAP Version 2.0: Anzahl von PE bis Woche 24: Die Verteilungsrate mittels 95% KI und dem dazugehörigen p-Wert zwischen den Behandlungsgruppen im Sinne von PE bis Woche 24 der Behandlungsperiode wurde mittels einem negativem, binominalen, |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | verallgemeinerten linearen Modell ermittelt. In diesem Model war die Anzahl der PE bis Woche 24 die abhängige Variable.<br>Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Altersgruppe (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Ausgangswert des $FEV_1$%wurden als Kovariablen eingeschlossen. Es wurde eine Log-Link-Funktion in diesem Modell verwendet.<br><br>Protokoll Version 4.0: Absolute Veränderung des BMI-Werts gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24: Die Analyse der Variable war vergleichbar mit der Primäranalyse mit dem BMI-Wert als Kovariable.<br><br>SAP Version 2.0: Absolute Veränderung des BMI-Werts gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24: Die Analyse der absoluten Veränderung des Ausgangswertes des BMI zu Woche 24 basierte auf einem MMRM Modell, ähnlich zu dem, was in der Primäranalyse verwendet wurde, mit BMI Ausgangswert statt $FEV_1$%-Ausgangswert, und BMI Wert bei Visite statt $FEV_1$%Wert bei Visite. Die Differenz des BMI-Werts zwischen den Behandlungsarmen wurde anhand dieses Modells geschätzt, zuzüglich dem 95% KI und dem dazugehörigen p-Wert.<br><br>Protokoll Version 4.0: Absolute Veränderung des Scores in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R von Beginn bis Woche 24: Analyse dieses Bereiches erfolgte ähnlich wie die Primäranalyse, mit dem CFQ-R Score-Ausgangswert als zusätzliche Kovariable<br><br>SAP Version 2.0: Absolute Veränderung des Scores in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R Score von Beginn bis Woche 24: Analyse der absoluten Veränderung im CFQ-R Atmungsbereich (Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren und Jugendliche und Erwachsene zusammengefasst) bis Woche 24, ähnlich zur Primäranalyse mit dem Ausgangswert von CFQ-R „Atmungssystem“ statt Ausgangswert von $FEV_1$% und Ausgangswert CFQ-R „Atmungssystem“ bei Visite statt Ausgangswert $FEV_1$% bei Visite. Der Behandlungseffekt in CFQ-R bis Woche 24 begründete sich aus diesem Modell. |
| **7** | Fallzahl | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Studie wurde auf den primären Endpunkt (absolute Veränderung des $FEV_1$%Ausgangswerts) und den sekundären Endpunkt (relatives Risiko von PE) gepowert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die absolute Veränderung des Ausgangswertes von $FEV_1$%bis Woche 24.<br><br>Die aufgestellte Null-Hypothese besagte, dass die mittlere Veränderung des $FEV_1$%Ausgangswertes bis Woche 24 im TEZ/IVA Arm identisch mit dem Placebo Arm war. Unter der Annahme einer üblichen Standardabweichung von 8% in beiden Behandlungsarmen, eine Populationsgröße von 220 Patienten in jedem Behandlungsarm sollte mindestens eine 90% Power besitzen um einen Unterscheid von 2,5% in $FEV_1$% in beiden Behandlungsarmen mittels einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 % festzustellen. Bei Ablehnung der Null-Hypothese, würde die Wirksamkeit von TEZ/IVA als bestätigt gelten.<br><br>Power für die pulmonale Exazerbation:<br>Ausgehend von einer PE Rate für Placebo von 0,5 Ereignissen in 24 Wochen mit 220 Patienten in jedem Behandlungsarm, die Power für eine 40% Reduktion der PE Rate im aktiven als auch im Placebo Arm betrug schätzungsweise 92%. Die Power für eine 33% Reduktion der PE Rate betrug ca. 78%.<br>Die Berechnung der Power erfolgte auf Basis einer R Simulation mit 10.000 Wiederholungen.<br>Zur Anpassung an die 10% Ausfall-Rate war eine Populationsgröße von insgesamt etwa 490 Patienten benötigt. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:<br>• Ein weiblicher Patient oder die Partnerin eines männlichen Patienten ist schwanger<br>• Die Behandlung eines Patienten ist nicht verblindet<br>Ein Patient kann nach Diskussion zwischen Prüfer und medizinischen Monitor aus einem der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückgezogen werden:<br>• Ein Patient entwickelt einen gesundheitlichen Zustand, der eine längere gleichzeitige Behandlung mit |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | einer unzulässigen Medikation erfordert oder es kommt zu einer längeren Unterbrechung der Studienmedikation<br>• 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.<br>• Ein Patient verhält sich nicht konform entsprechend den Studienbedingungen<br>• Ein Patient hat eine Erhöhung der Transaminasen (ALT oder AST) entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 12.8.3.<br>• Ein Patient hat eine Erhöhung des QTc-Intervalls entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 12.8.6.<br>• Ein Patient entwickelt einen Katarakt oder eine Linseneintrübung. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Durch externen Anbieter „Cytel, Inc.“ |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Randomisierung im Verhältnis 1:1.<br>Stratifizierung nach Alter (< 18 Jahre versus ≥ 18 Jahre),<br>Geschlecht (männlich versus weiblich) und<br>$FEV_1$ (<70%, ≥70% des Normwerts). |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Ein Interactive Web-Response-System (IWRS) wurde verwendet, um die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen.<br>Die Randomisierungs-Codes wurden von einem externen Anbieter (Cytel) erstellt. In den Randomisierungsprozess waren 2 Biostatistiker von Vertex involviert: Ein Studien-Biostatistiker, der bezogen auf den Behandlungscode verblindet war und ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht mit der Studie in Verbindung stand. Der Studien- |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Biostatistiker erstellte die Randomisierungsspezifikation. Der externe Anbieter generierte Dummy-Randomisierungscodes, die vom Studien-Biostatistiker überprüft und genehmigt wurden. Nach der Genehmigung generierte der externe Anbieter eine Randomisierungsliste und stellte diese dem unverblindeten Biostatistiker zum Review zur Verfügung. Nachdem alle offenen Fragen gelöst waren, generierte der externe Anbieter die finale Randomisierungsliste und stellte diese dem unverblindeten Biostatistiker zur Verfügung.<br>Der unverblindete Biostatistiker gab die finale Randomisierungsliste an den Dienstleister des *Interactive Web Response System* (IWRS) weiter. Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste wurde bei Vertex (in einem versiegelten Umschlag mit Originalitätsverschluss) archiviert. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, das Studienpersonal und alles in sonstiger Weise mitarbeitende Personal, die Prüfärzte waren verblindet. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die primäre Analyse für den primären Endpunkt basierte auf einem „*mixed-effects model for repeated measures*“ (MMRM) Modell unter der Verwendung eines SAS PROC MIXED in Kombination mit einem REPEATED Statement.<br><br>Die Nullhypothese lautete: Die mittlere absolute Veränderung des $FEV_1$% Wertes im Vergleich zu Beginn der Studie ist für TEZ/IVA identisch zu Placebo. Ein p-Wert von 0,05 oder weniger wurde als ausreichend betrachtet, um die Nullhypothese abzulehnen.<br><br>Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung des $FEV_1$% Ausgangswert im Vergleich zu jeder Visite (Tag 15 und Wochen 4, 8, 12, 16 und 24) als abhängige Variable und den folgenden fixen Effekten:<br>• Behandlung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Visite<br>• Treatment-by-Visit Interaktion<br>• Geschlecht<br>• Altersgruppe (< 18 vs ≥ 18 Jahre alt) zum Zeitpunkt des Screenings<br>• $FEV_1$%–Wert zu Beginn der Studie<br>• $FEV_1$%–Wert-by-Visit Interaktion<br><br>Eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur wurde verwendet, um Fehler intraindividuelle Fehler zu modellieren. Sollte die stat. Analyse nicht konvergieren, so wurde eine mehrschichtige, symmetrische Kovarianz-Struktur herangezogen. Die Freiheitsgrade für den *F*-Test für die festen Effekte wurden mittels der Kenward-Roger-Gleichung ermittelt.<br><br>Zur Darstellung des gesamten Behandlungsunterschieds zwischen TEZ/IVA und Placebo als absolute Veränderung des $ppFEV_1$ Wertes zu Studienbeginn und bis zu Woche 24 wurde der Least-Squares-Means (LS-Mean) ± Standardfehler herangezogen, zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall und einem zweiseitigen p-Wert.<br><br>*Absolute Veränderung des $FEV_1$%Werts von Studienbeginn zu jeder Visite:*<br><br>Der LS-Mean ± Standardfehler für die Veränderung innerhalb der Behandlungsgruppen von Beginn der Studie bis zu jeder Visite wurde zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall anhand des MMRM Modell geschätzt.<br>Der LS-Mean ± Standardfehler für die Behandlungsdifferenz zwischen TEZ/IVA und Placebo nach jeder Post-Studienstart Visite, zusammen mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert. Dieser – zusammen mit dem 95%-KI – wurde ebenfalls durch die Behandlungsgruppe grafisch dargestellt.<br><br>Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Beschreibung der Roh-Werte und die Absolute Veränderung im $FEV_1$%bei jeder Post-Studienstart Visite (n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, min. und max. Wert). Die kumulative Verteilung der Absoluten Veränderung zwischen Studienstart |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | und $FEV_1$%-Wert zu Woche 24 wurde ebenfalls durch die Behandlungsgruppe grafisch dargestellt.<br><br>**Sensitivitätsanalysen:**<br>Um den Einfluss fehlender Werte zu untersuchen, wurde ein multipler Imputationsalgorithmus herangezogen sobald mind. 10% der Patienten keinen gemessenen $FEV_1$%-Wert zu Woche 24 in einer der Behandlungsarme aufzeigen. Basierend darauf wurde die MMRM Methode angewandt. Die multiple Imputation betrifft folgende Schritte:<br><br>*Imputation der Verteilung:*<br>• Daten sind vorhanden: Patienten, welche einen in Prozent vorhergesagten $FEV_1$-Wert zu Woche 24 aufzeigen<br>• Missing Kategorie 1: Patienten, welche die Behandlung abgebrochen haben aufgrund von Nebenwirkungen, Tod, Entscheidung des Arztes oder eigene Entscheidung des Patienten oder fehlende Einnahmetreue und keine Messung bzgl. Absolute Veränderung in Prozent ausgedrückten vorhergesagten $FEV_1$-Wert zu Woche 24 aufweisen<br>• Missing Kategorie 2: Patienten die aus anderen Gründen die Studie abgebrochen haben und auch nicht in Kategorie 1 aufgeführt werden und für die keine Messung des $FEV_1$-Wert zu Woche 24 vorhanden ist. Patienten, die 24 Wochen Behandlung abgeschlossen haben, aber keinen gemessenen Wert für die absolute Veränderung des $FEV_1$-Werts zu Woche 24 aufzeigen.<br>*Imputationsalgorithmus:*<br>• Missing Kategorie 1: Zufällige Probe aus der Normalverteilung $N(\mu 25, \sigma 2)$, wobei $\mu 25$ das 25% Perzentil der nicht-fehlenden, absoluten Veränderung zu Studienbeginn im $FEV_1$%-Wert zum Zeitpunkt der Visite *t* darstellt. $\sigma 2$ ist die Stichprobenvarianz, welche anhand der nicht fehlenden absoluten Veränderung zum Zeitpunkt der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Visite *t*.<br>• Missing Kategorie 2: Zufällige Probe aus der Normalverteilung $N(\mu 25, \sigma 2)$, wobei $\mu$ der Mittelwert der nicht-fehlenden absoluten Veränderung zu Studienbeginn im $FEV_1$%-Wert zum Zeitpunkt der Visite *t* darstellt. $\sigma 2$ ist die Stichprobenvarianz, welche anhand der nicht fehlenden absoluten Veränderung zum Zeitpunkt der Visite *t*.<br>**Sekundäre Zielkriterien:**<br>• Relative Veränderung des in Prozent vorhergesagten $FEV_1$-Wert von Studienbeginn über 24 Wochen<br>• Anzahl der pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen<br>• Absolute Veränderung des BMI von Studienbeginn bis zu Woche 24<br>• Absolute Veränderung CFQ-R Domäne „Atmungssystem“ von Studienbeginn über 24 Wochen<br>• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis zu Woche 24<br>• Absolute Veränderung des Schweißchlorid-Werts von Studienbeginn über 24 Wochen<br>• Absolute Veränderung des BMI z-Score von Studienbeginn zu Woche 24 (Bei Patienten < 20 Jahre alt zum Zeitpunkt des Screenings)<br>• Absolute Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn zu Woche 24 |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Für das FAS wird die Subgruppenanalyse auf ähnliche Weise durchgeführt wie die Primäranalyse. Folgende Subgruppen werden hierfür herangezogen:<br>• Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18, ≥ 18 Jahre)<br>• Prozentualer, vorhergesagter $FEV_1$%-Wert (< 40, 40 bis < 70, ≥ 70) zu Studienbeginn<br>• Geschlecht<br>• Region (Nordamerika, Europa)<br>• Verwendung von inhalativer Antibiotika (Ja/Nein)<br>• Verwendung von inhalativen |

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Bronchodilatoren (Ja/Nein)<br>• Verwendung von inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung (Ja/Nein)<br>• Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden (Ja/Nein)<br>• Verwendung von Azithromycin (Ja/Nein)<br>• Kolonisierung von Pseudomonas aeruginosa zu Studienbeginn (Ja/Nein)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td><table><tr><th></th><th>TEZ/IVA</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>Randomisiert</td><td>251</td><td>259</td></tr><tr><td>Safety Set</td><td>251</td><td>259</td></tr><tr><td>FAS</td><td>248</td><td>256</td></tr></table>Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>TEZ/IVA: 3 Patienten<br>Placebo: 2 Patienten<br>Grund: Prüfarzt stellte nach Randomisierung ein nicht zulässigen Genotyp bei den betroffenen Patienten fest</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studiendauer:<br>Beginn:<br>30. Januar 2015 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)<br>Ende:<br>20. Januar 2017 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie lief planmäßig bis zur 24-Wochen Analyse.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

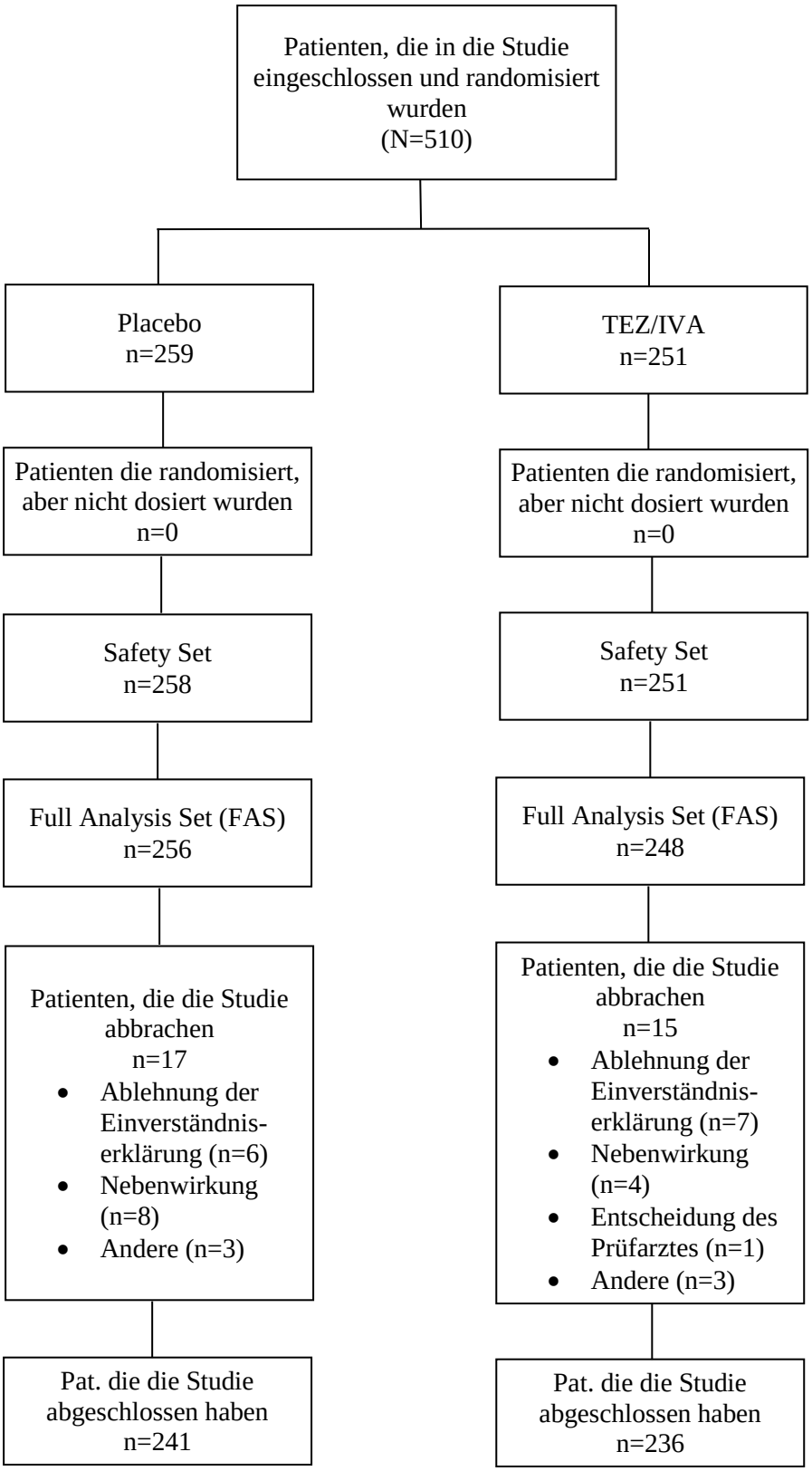



Abbildung 93: Flow-Chart der Studie VX14-661-106

Tabelle 4-349 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-809-103

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | *Primäres Ziel:*<br>Untersuchung der Klinischen Wirksamkeit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu Woche 24 bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit einer homzygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.<br>*Sekundäre Ziele:*<br>• Untersuchung der Sicherheit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor innerhalb von 24 Wochen.<br>• Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von Lumacaftor und dessen Metaboliten M28 (M28-Lumacaftor) und Ivacaftor und dessen Metaboliten M1 (M1-Ivacaftor) und M6 (M6-Ivacaftor) |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Dreiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign mit einem 1:1:1 Zuteilungsverhältnisverhältnis. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | **Amendment 1 (Version 2.0 vom 25.07.2013):**<br>• Präzisierung, dass Schwangerschaftstests bei allen gebärfähigen Frauen durchzuführen wären<br>• Präzisierung, dass wenn die Studienmedikation nicht am Tag des Patientenvisits (z. B. bei Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation) verabreicht wird, würde nur eine Reihe von Bewertungen erhoben werden.<br>• Änderung des primären Endpunkts und ausgewählter sekundärer Endpunkte von "über 24 Wochen" zu "zu Woche 24", wie von den Gesundheitsbehörden gefordert. Aufgrund eines Hinweises der Gesundheitsbehörden, dass der entscheidende Wirksamkeitsfaktor von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor die nachhaltige Wirkung nach 24 Wochen wäre und nicht unbedingt der durchschnittliche Behandlungseffekt in der gesamten Studiendauer. Aus diesem Grund wurde der Behandlungseffekt zu Woche 24 der primäre Endpunkt in dieser Studie.<br>• Hinzunahme der „absoluten Änderung im BMI-z-Score von Baseline zu Woche 24“ als sekundären Endpunkt, da der z-Score eine sensitivere und relevantere Methode der BMI- |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Bewertung für wachsende Kinder darstellt. Die statistischen Analysen wurden entsprechend dieser Änderung aktualisiert.<br>• Präzisierung, wie sich die Re-Test-Kriterien der Screening-Phase (Wiederholung von Screening-Untersuchungen) von den Kriterien für erneutes Screening unterscheiden. Präzisierung, ab wann eine erneute Screening-Phase beginnen würde, wenn ein Patient gescreent wurde.<br>• Aufnahme einer Text-Formulierung, um den Zeitrahmen für das Screening für Patienten zu erweitern, solange es durch den medizinischen Monitor genehmigt wird.<br>• Aktualisierung der Begründung der Wahl des Studiendesigns um weitere Daten aus der Studie 102 einzuschließen und Verdeutlichung des möglichen Risikos einer Lumacaftor-Monotherapie, wie von den Gesundheitsbehörden gefordert.<br>• Entfernung von moderaten CYP3A-Hemmern von der Liste nicht zugelassener Medikamente, auf Basis verfügbarer vorläufiger Daten einer laufenden Phase 1 Arzneimittelwechselwirkungs-Studie<br>• Aktualisierung der Ausschlusskriterien um Erwachsene in die Studie einschließen zu können, die Angehörige von Mitarbeitern der Studie waren, sofern sie bestimmte Kriterien erfüllen.<br>Erwachsene, die unabhängig vom Familienmitglied leben, das in der Studie mitarbeitet und die in einer anderen Einrichtung Betreuung erhalten, haben die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen, insofern sichergestellt wird, dass durch das Studienpersonal keine Familienmitglieder am eigenen Studienort aufgenommen werden und/oder nicht deren mit ihnen zusammenlebende minderjährige oder ältere Kinder an dessen oder einem anderen Studienort.<br>• Präzisierung bezüglich der Verwendung von CYP2C8 und CYP2C9-Substraten und Hervorhebung einer möglichen Hemmung von CYP2C8 und CYP2C9 durch Lumacaftor, basierend auf in vitro-Daten.<br>• Ergänzung einer Richtlinie im Zusammenhang mit Dosierung und Bewertung, wenn eine Patientenvisite am Nachmittag erfolgt, um der Patienten-Zeitplanung entgegen zu kommen.<br>• Ergänzung zusätzlicher Anweisungen zum |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Ausfüllen des TSQM-Fragebogens.<br>• Spezifizierung, dass ein Schwangerschaftstest in Woche 12 und 20 zu Hause oder im Studienzentrum durchgeführt werden kann. In einigen Ländern war ein Schwangerschaftstest zu Hause nicht möglich.<br>• Bereitstellung einer zusätzlichen Richtlinie bezüglich einer Fortsetzung der Behandlung mit Studienmedikation und der Notwendigkeit, die medikamentöse Behandlung bei AST und / oder ALT-Erhöhung nach erneuter Anwendung zu beenden, auf Forderung der Gesundheitsbehörden.<br>• Präzisierung, dass Vitalzeichen und Pulsoximetrie nach einer 5-minütigen Ruhezeit entweder im Sitzen oder in Rückenlage gesammelt werden könnten, übereinstimmend mit der klinischen Praxis.<br>• Aktualisierung der Anforderungen zur Empfängnisverhütung. Nach Beendigung der Studien zur Reproduktionstoxizität (Fruchtbarkeit, frühe Embryonalentwicklung und embryo-fetale Entwicklung) nach der ICH M3 Richtlinie und wie in der Lumacaftor und Ivacaftor Prüferinformation dokumentiert, hielt es Vertex für angemessen, in dieser Entwicklungsphase von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode zu fordern. Überarbeitung des Abschnitts zur Verbesserung der Klarheit.<br>• Bereitstellung von Erläuterungen, wie und wann eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden sollte.<br>• Überarbeiten der Definitionen von FAS und Safety Set zum Erfassen von Studienmedikations-Teildosierungen.<br>• Klarstellung, dass die erfassten Daten von Patienten die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen (Daten bis zu Woche 24) haben, in der Primäranalyse verwendet werden, als Forderung der Gesundheitsbehörden.<br>• Aktualisierung der Definition "Begleitmedikation" und hinzufügen einer neuen Medikationskategorie "Post-Treatment-Medikation", um zwischen den Medikationen zu unterscheiden, die entweder vor (Begleitmedikation) oder nach (Post-Treatment-Medikation) 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen haben oder weiter eingenommen |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | wurden.<br>• Aktualisierung der Definition von "TEAEs" und hinzufügen von "Post-Treatment Adverse Events" als neue Kategorie von unerwünschten Ereignissen (UEs), um zwischen UEs zu unterscheiden, die entweder vor (TEAEs) oder nach (Post-Treatment-Adverse-Events) 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftreten, was einer Zeitspanne von 5 Halbwertszeiten des am längsten verbleibenden Metaboliten (M28-Lumacaftor) entspricht.<br>• Aktualisierung administrativer Anforderungen, um zu berücksichtigen, dass die Zustimmungen von Patienten gesammelt werden müssen, wo anwendbar.<br><br>**Amendment 2 (Version 3.0 vom 05.02.2014):**<br>• Änderung der Reihenfolge der primären und zentraler sekundären Endpunkte. Der neue primäre Endpunkt wurde die "absolute Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche 24". Der neue sekundäre Endpunkt wurde die "relative Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche 24" (primärer Endpunkt in Versionen 1.0 und 2.0). Diese Änderungen waren eine Anforderung der Regulierungsbehörden. Studiengröße und Power-Berechnungen wurden überarbeitet, um diese den Veränderungen der Endpunkte anzupassen.<br>• Hinzufügen von Text um Änderungen im Studienablauf bezüglich Leberfunktionstests Rechnung zu tragen, als Folge sicherheitsrelevanter Erkenntnisse des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) AE-2013-011098 vom 21. Januar 2014. Leberfunktionstests für Woche 12 und Woche 20 und Fußnote "l" von Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurden ebenfalls hinzugefügt.<br>• Überarbeitung des Ausschlusskriteriums, dass nur Patienten mit einem klinisch signifikanten ophthalmologischen Befund, durch einen Augenarzt beurteilt, von der Studie ausgeschlossen würden.<br>• Spezifizierung und Textergänzung darüber, dass männliche Patienten nicht dauerhaft von Studienmedikation auszuschließen sind, wenn eine Schwangerschaft der Partnerin vorliegt, |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | die aus gespendeten Spermien oder aus einer Spermakonserve von vor Beginn der Studienmedikation resultiert.<br><br>• Textänderungen zum Ausschluss von Patienten von der Studienmedikation, zur Empfängnisverhütung und zur Schwangerschaft bezüglich Anforderungen an eine Empfängnisverhütung für männliche Patienten, deren Partnerin schwanger wird durch eine gut dokumentierte IVF (Spermien wurden vor Beginn der Studienmedikation gesammelt) oder durch eine Spermakonserve (vor Beginn der Studienmedikation gesammelt).<br><br>**Amendment 3 (Version 4.0 vom 24.02.2014):**<br>• Die wesentliche Änderung im Amendment 3 war die Klärung welche Patienten den Safety Follow-up Visit absolvieren sollen. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | **Einschlusskriterien:**<br>1. Unterzeichnete Einverständniserklärung (ICF) und wenn angemessen, eine Zustimmungserklärung<br>2. Männliche und weibliche Personen, 12 Jahre und älter zum Tag der Einverständniserklärung, gegebenenfalls am Tag der Zustimmung.<br>3. Bestätigte Diagnose von CF, definiert als: Schweißchloridwert ≥60 mmol/L mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese<br>oder<br>zwei CF-verursachende Mutationen (alle wie in der Patientenakte dokumentiert)<br>UND<br>Chronische sinopulmonale Erkrankung<br>oder<br>Gastrointestinale/Ernährungsbezogene Abnormitäten<br>4. Homozygot für die F508del-CFTR-Mutation, der Genotyp muss im Rahmen des Screenings bestätigt werden.<br>5. $FEV_1$ ≥40 % und ≤90 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt des Screenings.<br>6. Stabile CF-Erkrankung, nach Beurteilung durch den Prüfarzt<br>7. Bereitschaft 24 Wochen lang CF Medikamente stabil nach Plan einzunehmen und gegebenenfalls bis zum Safety-Follow-up Visit. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 8. 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).<br><br>**Ausschlusskriterien:**<br>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.<br>Zum Beispiel:<br>Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte<br>Torsades de Pointes-Risikofaktoren in der Vorgeschichte<br>(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).<br>2. Jede klinisch signifikante Laborwertveränderung zum Zeitpunkt des Screenings, die die Studien-Bewertung beeinflussen würde oder ein unnötiges Risiko für den Patienten darstellt (wie vom Prüfarzt beurteilt).<br>3. Eine der folgenden Laborwertveränderung zum Zeitpunkt des Screenings.<br>Hämoglobin <10 g/dL<br>Abnormale Leberfunktion definiert als mindestens 3 der folgenden Werte: ≥3 x die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), ≥3 x ULN der Alanin-Aminotransferase (ALT), ≥3 x ULN der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), ≥3 x ULN der alkalischen Phosphatase, oder ≥2 x ULN des Gesamt-Bilirubins.<br>Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomuläre Filtrationstrate ≤ 50 mL/min/1,73 $m^2$ (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 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | (einschließlich)<br>4. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation)<br>5. Kolonisation mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, und Mycobacterium abcessus)<br>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:<br>Der Patient sollte zwei negative Befunde der Atemwege für die entsprechenden Erreger in den letzten 12 Monaten, ohne weitere positive Kulturen gehabt haben.<br>Diese 2 Atemwegskulturen sollten zeitlich mindestens 3 Monate auseinander liegen.<br>Eine der beiden Atemwegskulturen sollte innerhalb der letzten 6 Monate gewonnen worden sein.<br>6. 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.<br>7. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation<br>8. Alkohol oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte im letzten Jahr, einschließlich aber nicht nur beschränkt auf Cannabis, Kokain und Opiate<br>9. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit Lumacaftor und/oder Ivacaftor) innerhalb von 30 Tagen vor Screening<br>a) eine Auswaschphase von 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Arzneimittelstudie oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, muss vor dem Screening vergangen sein. Der Zeitraum kann länger sein, wenn es lokale Vorschriften erfordern.<br>b) Patienten, die die Teilnahme an dieser Studie oder der Studie VX12-809-104 nach |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | der Randomisierung abbrechen, können nicht an der jeweils anderen Studie teilnehmen.<br>c) die Teilnahme an einer nichtinterventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig.<br>10. Die Einnahme starker Inhibitoren, moderater oder starker Induktoren von CYP3A, einschließlich des Konsums bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) und bestimmter Früchte und Fruchtsäfte innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 (der ersten Dosis der Studienmedikation) (Abschnitt 10.3).<br>11. Schwangere und stillende Frauen: Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest beim Screening und am Tag 1 vorliegen.<br>12. Sexuell aktive Patienten mit der Fähigkeit zur Fortpflanzung, die nicht bereit sind, die Anforderungen zur Empfängnisverhütung zu befolgen (im Abschnitt 12.8.8.1 beschrieben).<br>13. Katarakt oder Linsentrübung in der Vorgeschichte oder Nachweis eines klinisch relevanten Katarakts oder Linsentrübung in der ophthalmologischen Untersuchung durch den Augenarzt beim Screening. Die augenärztliche Untersuchung muss nicht wiederholt werden, wenn die Dokumentation der Untersuchung den Kriterien des Protokolls entspricht und innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 12.8.7).<br>14. 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<br>i) der Patient lebt unabhängig und wohnt nicht gemeinsam mit einem Mitarbeiter der Studie.<br>ii) der Patient nimmt an einem anderen Studienzentrum an welchem der Familienangehörige beschäftigt ist teil. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische, multinationale Studie (96 Zentren in 11 Ländern; USA, Kanada, Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Niederlande, Schweden und Tschechien.<br>Daten wurden von einem Data Monitoring Committee (DMC) überwacht, welches aus dem *Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Data Safety Monitoring Board* geformt wurde. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Das klinische Projektmanagement und das Data Management wurde von Quintiles, Inc. (4820 Emperor Blvd; Durham, NC 27703; USA) ausgeführt. |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Studienarm 1<br>• Lumacaftor/Ivacaftor 600 mg qd/250 mg q12h, pinkfarbene bzw. blaue (Ivacaftor abends) Filmtablette, oral verabreicht<br>• 5/4 Tabletten morgens/abends (9 Tabletten insgesamt, inkl. pinke Placebos)<br>Studienarm 2<br>• Lumacaftor/Ivacaftor 400 mg q12h/250 mg q12h, pinkfarbene Filmtablette, oral verabreicht<br>• 5/4 Tabletten morgens/abends (9 Tabletten insgesamt, inkl. blaue Placebos)<br>Studienarm 3<br>• Placebo q12h (pinkfarbene bzw. blaue Filmtablette)<br>• 5/4 Tabletten morgens/abends (9 Tabletten insgesamt)<br><br>Alle Patienten erhalten die gleiche Anzahl an äußerlich identischen pinken und blauen Tabletten. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | *Primäres Ziel:*<br>Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu Woche 24 bei CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.<br>*Sekundäre Ziele:*<br>• Untersuchung der Sicherheit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor innerhalb von 24 Wochen<br>• Untersuchung der Pharmakokinetik von Lumacaftor und dessen Metabolit M28 (M28-Lumacaftor) und Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 (M1-Ivacaftor und M6-Ivacaftor)<br>Die Erhebungszeitpunkte für das primäre Zielkriterium und die sekundären Zielkriterien waren: Screening-Periode (Tag -28 bis Tag -1) (nur für sekundäre Zielkriterien); Tag 1; Tag 15 (±3 Tage); Woche 4 (±5 Tage); Woche 8 (±5 Tage); Woche 16 (±5 Tage); Woche 24 (±5 Tage) und 4 Wochen nach Woche 24 (±7 Tage). |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nach Studienbeginn wurden folgende Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | *primäres Zielkriterium*<br>Protokoll Synopse Abschnitt 7.1 (Protokoll Version 4.0, vom 24. Februar 2014) – originaler Text:<br>Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor bis Woche 24 bei CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.<br><br>Änderung im SAP, Abschnitt 5.1:<br>Das primäre Zielkriterium der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.<br><br>Begründung:<br>Diese Änderung spiegelt die Veränderung des primären Endpunkts wider.<br>_____<br>Protokoll Synopse Abschnitt 8.1 (Protokoll Version 4.0, vom 24. Februar 2014) – originaler Text:<br>Der primäre Endpunkt ist die absolute Änderung der $FEV_1$% des Normwertes von Baseline zu Woche 24.<br><br>Änderung im SAP, Abschnitt 6.1.1:<br>Der primäre Endpunkt ist die mittlere absolute Änderung der $FEV_1$% des Normwertes von Baseline zu Woche 16 und zu Woche 24.<br><br>Begründung:<br>Die Änderung, den mittleren Effekt zu Woche 16 und Woche 24 zu betrachten, wurde vorgenommen, da angenommen wurde, dass der mittlere Effekt reduzierte Variabilität im Vergleich zum Zeitpunkt „zu Woche 24“ allein besitzt. Der neue primäre Endpunkt ist konsistent mit dem Zielkriterium der Evaluierung des Behandlungseffektes am Ende der Behandlungsperiode.<br>Die Änderung wurde während des abschließenden Reviews durch das Senior Management vorgenommen. Es ist wichtig anzumerken, dass die Änderung ausschließlich beruhend auf theoretischen Überlegungen vorgenommen wurde. Es wurde keine Datenanalyse benutzt, um diese Änderung zu unterstützen. Die spirometrischen Daten wurden ohnehin bei dem beauftragten Anbieter gehalten und waren Vertex Personal nicht zugänglich. |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahlberechnung basierte auf folgenden Annahmen zum klinischen Wirksamkeitsendpunkt der absoluten Veränderung von $FEV_1$ in Prozent des Normalwertsvon Baseline zu Woche 24<br>• Behandlungsdifferenz der mittleren absoluten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normalwerts vom Ausgangswert von 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen und Standardabweichung (SD) von 8 Prozent.<br>• 10% fehlende Daten / Drop-out-Rate<br>• 2seitiger Zweistichproben-t-Test<br>• Ein Alpha von 0,025, um die Multiplizität zwischen beiden aktiven Dosen zu berücksichtigen (ein paralleler kontrollierter Ansatz mit Bonferroni-adjustiertem alpha-Level), um insgesamt einen Typ-I-Fehler von 0,05 sicherzustellen.<br>Die gesamte Stichprobengröße von 501 Patienten (167 Patienten in jedem Behandlungsarm) hat eine Power von über 99 %, um eine Behandlungsdifferenz von 5 Prozentpunkten bzgl. der absoluten Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normalwerts zwischen den Behandlungsarmen Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor und Placebo feststellen zu können.<br><br>Unter der Annahme einer relativen Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normalwerts von 6 % für die Behandlungsgruppen A und B, einer damit verbundenen SD von 12 %, und einer Stichprobengröße von 167 Patienten in jeder Behandlungsgruppe A, B und C, hat die Studie eine Power von 98 %, um eine Behandlungsdifferenz von 6 % der relativen Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normalwerts zwischen den Behandlungsarmen A und C und /oder zwischen den Behandlungsarmen B und C auf einem Signifikanzniveau von 0,025 zu erkennen.<br><br>Die angenommenen mittleren absoluten/relativen Veränderungen und SD basieren auf Ergebnissen der Phase 2 Studie VX09-809-102. Die Power-Berechnung basiert auf einer Simulation mit Splus mittels 2seitigem t-Test unter Annahme einer Normalverteilung der Stichprobe. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Zwischenanalysen waren nicht geplant.<br>Ein Patient ist bei Vorliegen eines der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückzuziehen:<br>• Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten ist schwanger (mit Ausnahme einer Schwangerschaft aufgrund einer In-vitro-Befruchtung (IVF) wie beschrieben in Abschnitte 12.8.8.2)<br>• Die Behandlung eines Patienten wird durch den Prüfer entblindet<br>Ein Patient kann nach Diskussion zwischen Prüfer und medizinischem Monitor aus einem der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückgezogen |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | werden:<br>• 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.<br>• Bei einem Patient entwickelt sich eine lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis (AE) oder ein schweres unerwünschtes Ereignis (SAE), welches ihn unmittelbar gefährdet, und eine Unterbrechung der Studienmedikation und einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich macht.<br>• Ein Patient verhält sich nicht konform entsprechend den Studienbedingungen<br>• Ein Patient hat eine Erhöhung der Transaminasen (ALT oder AST) entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 12.8.3.<br>• Ein Patient hat eine Erhöhung des QTc-Intervalls entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 12.8.6.<br>• Ein Patient entwickelt einen Katarakt oder eine Linseneintrübung. |
| **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.<br>Stratifizierung nach Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre),<br>Geschlecht (männlich versus weiblich) und<br>$FEV_1$ (<70%, ≥70% des Normwerts). |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>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<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Ein Interactive Web-Response-System (IWRS) wurde verwendet, um die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen.<br><br>Die Randomisierungs-Codes wurden von einem externen Anbieter (Cytel) erstellt. In den Randomisierungsprozess waren 2 Biostatistiker von Vertex involviert: Ein Studien-Biostatistiker, der bezogen auf den Behandlungscode verblindet war und |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht mit der Studie in Verbindung stand. Der Studien-Biostatistiker erstellte die Randomisierungsspezifikation. Der externe Anbieter generierte Dummy-Randomisierungscodes, die vom Studien-Biostatistiker überprüft und genehmigt wurden. Nach der Genehmigung generierte der externe Anbieter eine Randomisierungsliste und stellte diese dem unverblindeten Biostatistiker zum Review zur Verfügung. Nachdem alle offenen Fragen gelöst waren, generierte der externe Anbieter die finale Randomisierungsliste und stellte diese dem unverblindeten Biostatistiker zur Verfügung.<br>Der unverblindete Biostatistiker gab die finale Randomisierungsliste an den Dienstleister des Interactive Web Response System (IWRS) weiter. Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste wurde bei Vertex (in einem versiegelten Umschlag mit Originalitätsverschluss) archiviert. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Patienten, Prüfärzte, Monitore, Versuchsleiter und Studienpersonal wussten nicht, ob der Wirkstoff oder ein Placebo verabreicht wurde. Lediglich aufgrund von Sicherheitsbedenken, Notfällen etc. konnte die Verblindung aufgehoben werden. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Interventionen wurden oral als äußerliche identische Filmtabletten verabreicht. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | **Primäres Zielkriterium:**<br>Die primäre Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt erfolgt mittels MMRM (Mixed Model for Repeated Measurement) und verwendet SAS PROC MIXED basierend auf dem FAS.<br>Das Modell beinhaltet die absolute Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline (einschließlich alle Messungen bis zu Woche 24 [einschließlich], inkl. der Messungen des Therapie-Zeitraums und der Messungen nach Beendigung der Behandlung) als abhängige Variable, mit Behandlung, Visit (Besuch) und Behandlung×Visit Interaktion als feste Effekte, und Adjustierung für Geschlecht (männlich versus weiblich), Altersgruppe (<18 versus ≥18 Jahre), und $FEV_1$ in Prozent des Normwertes als Schweregrad zum Screening-Zeitpunkt (<70 versus ≥70), sowie Patient als zufälliger Effekt.<br><br>Deskriptive Statistik einschließlich Patientenzahl, Mittelwert, Standardfehler, Least-Squares-Means (LS- |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | mean), zusammen mit den P-Werten. LS mean und das dazugehörige Konfidenzintervall wird zusammen mit dem P-Wert bereitgestellt, um die Behandlungsdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo versus Lumacaftor/Ivacaftor) zu beurteilen.<br>Zusätzlich der P-Wert zur Prüfung der BehandlungxVisit Interaktion.<br>Die Repeated-Measures-Analyse basierend auf der Restricted Maximum-Likelihood Methode unter Annahme unstrukturierter Kovarianzstruktur wird verwendet, um intraindividuelle Fehler zu modellieren.<br>Die Kenward-Roger Approximation wird zur Berechnung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet.<br>Bei Konvergenzproblemen durch Verwendung der unstrukturierten Kovarianzstruktur wird eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzstruktur zur Modellierung der intraindividuellen Fehler verwendet.<br>Eine Imputation fehlender Werte wird nicht durchgeführt.<br><br>Sensitivitätsanalysen:<br>• MMRM im Therapie-Zeitraum bis zu Woche 24 (FAS), Patienten die vorzeitig die Behandlung abbrechen, werden nicht berücksichtigt, Messungen nach Behandlungsabbruch werden als fehlende Werte berücksichtigt<br>• Kovarianzanalyse ANCOVA [einschließlich Adjustierung für Behandlung, Geschlecht, Altersgruppe (<18 versus ≥18 Jahre), und $FEV_1$ in Prozent des Normwertes als Schweregrad zum Screening-Zeitpunkt (<70 versus ≥70)] mittels multipler Imputation für fehlende Werte der mittleren absoluten Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche 16 und 24.<br><br>**Sekundäre Zielkriterien:**<br>• Mittlere relative Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche 16 und 24<br>Analyse erfolgt entsprechend der primären Analyse für den primären Endpunkt<br>• Absolute Änderung des BMI von Baseline zu |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Woche 24<br>Analyse erfolgt entsprechend der primären Analyse für den primären Endpunkt mit dem BMI-Baseline Wert als Kovariate<br>• Absolute Änderung von Baseline im CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“) zu Woche 24<br>Analyse erfolgt entsprechend der primären Analyse für den primären Endpunkt mit dem CFQ-R Score Baseline Wert als Kovariate<br>• Response, definiert als ≥5 % ige mittlere relative Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche 16 und zu Woche 24<br>• Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis einschließlich Woche 24<br>Regressionsanalysen für negative Binomialverteilung mit Geschlecht, Altersgruppe (<18 versus ≥18 Jahre), und Baseline $FEV_1$ in Prozent des Normwertes als Schweregrad (<70 versus ≥70) als Kovariate. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | A priori waren Analysen des primären und der sekundären Endpunkte für folgende Subgruppen geplant:<br>• Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre)<br>• $FEV_1$ in Prozent des Normwerts bei Screening (<70 und ≥70)<br>• Geschlecht<br>• Region (Nordamerika, Europa und Australien)<br>• Vorherige Anwendung inhalativer Antibiotika (Ja und Nein)<br>• Vorherige Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (Ja und Nein)<br>Hinweis: Nur Bronchodilatatoren, die als Bronchodilatator codiert sind, werden eingeschlossen<br>• Vorherige Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (nur kurz wirkender versus (kurz wirkender und lang wirkender) oder nur lang wirkender versus keine Einnahme)<br>• Vorherige Anwendung inhalativer hypertoner Kochsalzlösung (Ja und Nein)<br>• Vorherige Anwendung inhalativer Kortikosteroide (Ja und Nein)<br>• Pseudomonas aeruginosa Status zu Baseline (Ja/Nein) |

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle
<table>
<tr><th></th><th>LUM/IVA 600 mg qd /250 mg q12h</th><th>LUM/IVA 400 mg q12h/250 mg q12h</th><th>Placebo</th></tr>
<tr><td>a) Randomisiert</td><td>185</td><td>187</td><td>187</td></tr>
<tr><td>b) Safety Set</td><td>183</td><td>182</td><td>184</td></tr>
<tr><td>c) FAS</td><td>183</td><td>182</td><td>184</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studiendauer:<br>Beginn:<br>28.05.2013 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)<br>Ende:<br>29.04.2014 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie lief planmäßig bis zur 24-Wochen Analyse.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

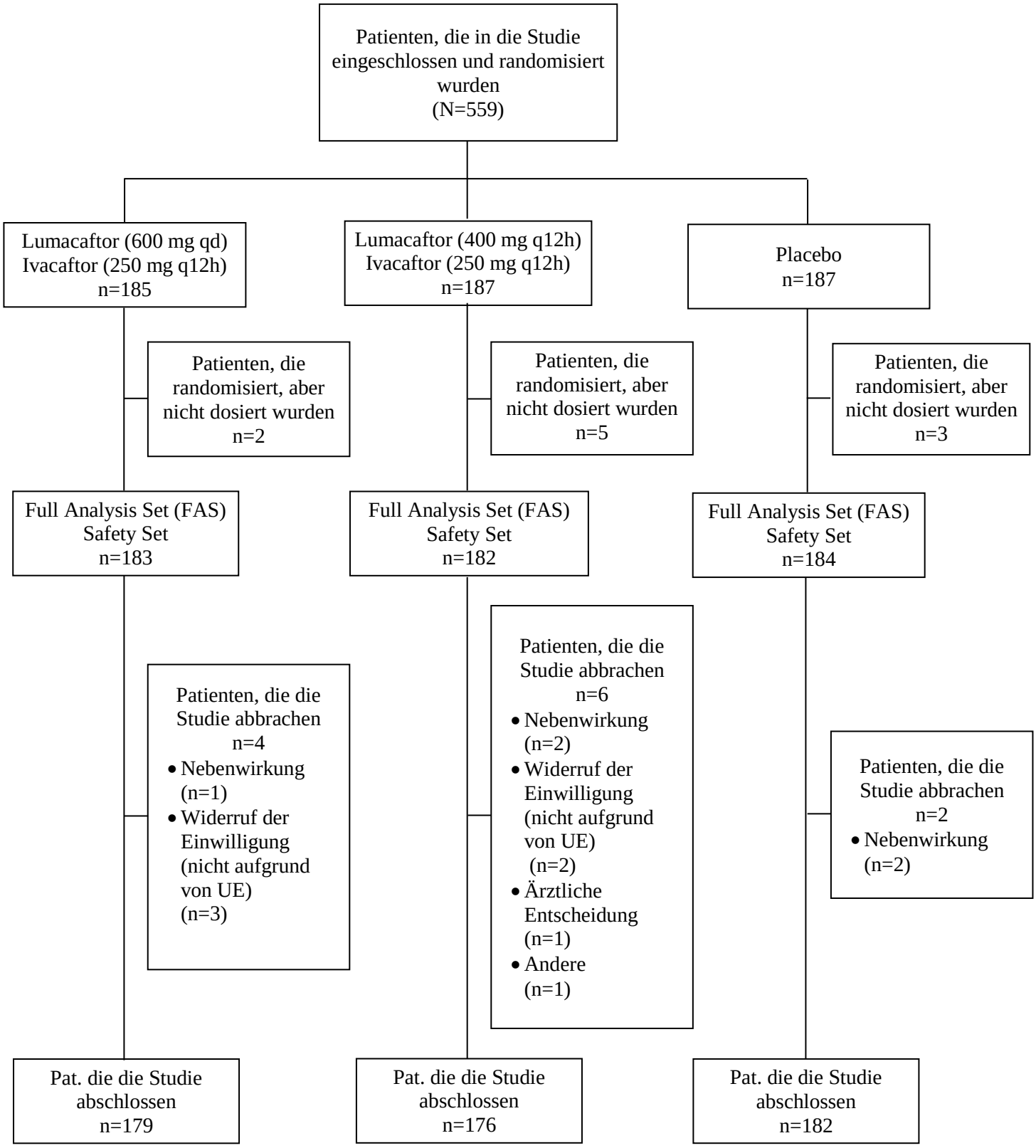



Abbildung 94: Flow-Chart der Studie VX12-809-103 (Completed Study)

Tabelle 4-350 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-809-104

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Klinischen Wirksamkeit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu Woche 24 bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit einer homzygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.<br>*Sekundäre Ziele:*<br>• Untersuchung der Sicherheit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor innerhalb von 24 Wochen.<br>• Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von Lumacaftor und dessen Metaboliten M28 (M28-Lumacaftor) und Ivacaftor und dessen Metaboliten M1 (M1-Ivacaftor) und M6 (M6-Ivacaftor) |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Dreiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign mit einem 1:1:1 Zuteilungsverhältnis. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | **Amendment 1 (Version 2.0 vom 25.07.2013):**<br>• Präzisierung, dass Schwangerschaftstests bei allen gebärfähigen Frauen durchzuführen wären<br>• Präzisierung, dass wenn die Studienmedikation nicht am Tag des Patientenvisits (z. B. bei Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation) verabreicht wird, würde nur eine Reihe von Bewertungen erhoben werden.<br>• Änderung des primären Endpunkts und ausgewählter sekundärer Endpunkte von "über 24 Wochen" zu "zu Woche 24", wie von den Gesundheitsbehörden gefordert. Aufgrund eines Hinweises der Gesundheitsbehörden, dass der entscheidende Wirksamkeitsfaktor von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor die nachhaltige Wirkung nach 24 Wochen wäre und nicht unbedingt der durchschnittliche Behandlungseffekt in der gesamten Studiendauer. Aus diesem Grund wurde der Behandlungseffekt zu Woche 24 der primäre Endpunkt in dieser Studie.<br>• Hinzunahme der „absoluten Änderung im BMI-z-Score von Baseline zu Woche 24“ als sekundären Endpunkt, da der z-Score eine sensitivere und relevantere Methode der BMI-Bewertung für wachsende Kinder darstellt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Die statistischen Analysen wurden entsprechend dieser Änderung aktualisiert.<br>• Präzisierung, wie sich die Re-Test-Kriterien der Screening-Phase (Wiederholung von Screening-Untersuchungen) von den Kriterien für erneutes Screening unterscheiden. Präzisierung, ab wann eine erneute Screening-Phase beginnen würde, wenn ein Patient gescreent wurde.<br>• Aufnahme einer Text-Formulierung, um den Zeitrahmen für das Screening für Patienten zu erweitern, solange es durch den medizinischen Monitor genehmigt wird.<br>• Aktualisierung der Begründung der Wahl des Studiendesigns um weitere Daten aus der Studie 102 einzuschließen und Verdeutlichung des möglichen Risikos einer Lumacaftor-Monotherapie, wie von den Gesundheitsbehörden gefordert.<br>• Entfernung von moderaten CYP3A-Hemmern von der Liste nicht zugelassener Medikamente, auf Basis verfügbarer vorläufiger Daten einer laufenden Phase 1 Arzneimittelwechselwirkungs-Studie<br>• Aktualisierung der Ausschlusskriterien um Erwachsene in die Studie einschließen zu können, die Angehörige von Mitarbeitern der Studie waren, sofern sie bestimmte Kriterien erfüllen.<br>Erwachsene, die unabhängig vom Familienmitglied leben, das in der Studie mitarbeitet und die in einer anderen Einrichtung Betreuung erhalten, haben die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen, insofern sichergestellt wird, dass durch das Studienpersonal keine Familienmitglieder am eigenen Studienort aufgenommen werden und/oder nicht deren mit ihnen zusammenlebende minderjährige oder ältere Kinder an dessen oder einem anderen Studienort.<br>• Präzisierung bezüglich der Verwendung von CYP2C8 und CYP2C9-Substraten und Hervorhebung einer möglichen Hemmung von CYP2C8 und CYP2C9 durch Lumacaftor, basierend auf in vitro-Daten.<br>• Ergänzung einer Richtlinie im Zusammenhang mit Dosierung und Bewertung, wenn eine Patientenvisite am Nachmittag erfolgt, um der Patienten-Zeitplanung entgegen zu kommen.<br>• Ergänzung zusätzlicher Anweisungen zum Ausfüllen des TSQM-Fragebogens. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Spezifizierung, dass ein Schwangerschaftstest in Woche 12 und 20 zu Hause oder im Studienzentrum durchgeführt werden kann. In einigen Ländern war ein Schwangerschaftstest zu Hause nicht möglich.<br>• Bereitstellung einer zusätzlichen Richtlinie bezüglich einer Fortsetzung der Behandlung mit Studienmedikation und der Notwendigkeit, die medikamentöse Behandlung bei AST und / oder ALT-Erhöhung nach erneuter Anwendung zu beenden, auf Forderung der Gesundheitsbehörden.<br>• Präzisierung, dass Vitalzeichen und Pulsoximetrie nach einer 5-minütigen Ruhezeit entweder im Sitzen oder in Rückenlage gesammelt werden könnten, übereinstimmend mit der klinischen Praxis.<br>• Aktualisierung der Anforderungen zur Empfängnisverhütung. Nach Beendigung der Studien zur Reproduktionstoxizität (Fruchtbarkeit, frühe Embryonalentwicklung und embryo-fetale Entwicklung) nach der ICH M3 Richtlinie und wie in der Lumacaftor und Ivacaftor Prüferinformation dokumentiert, hielt es Vertex für angemessen, in dieser Entwicklungsphase von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode zu fordern. Überarbeitung des Abschnitts zur Verbesserung der Klarheit.<br>• Bereitstellung von Erläuterungen, wie und wann eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden sollte.<br>• Überarbeiten der Definitionen von FAS und Safety Set zum Erfassen von Studienmedikations-Teildosierungen.<br>• Klarstellung, dass die erfassten Daten von Patienten die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen (Daten bis zu Woche 24) haben, in der Primäranalyse verwendet werden, als Forderung der Gesundheitsbehörden.<br>• Aktualisierung der Definition "Begleitmedikation" und hinzufügen einer neuen Medikationskategorie "Post-Treatment-Medikation", um zwischen den Medikationen zu unterscheiden, die entweder vor (Begleitmedikation) oder nach (Post-Treatment-Medikation) 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen haben oder weiter eingenommen wurden.<br>• Aktualisierung der Definition von "TEAEs" |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | und hinzufügen von "Post-Treatment Adverse Events" als neue Kategorie von unerwünschten Ereignissen (UEs), um zwischen UEs zu unterscheiden, die entweder vor (TEAEs) oder nach (Post-Treatment-Adverse-Events) 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftreten, was einer Zeitspanne von 5 Halbwertszeiten des am längsten verbleibenden Metaboliten (M28-Lumacaftor) entspricht.<br>• Aktualisierung administrativer Anforderungen, um zu berücksichtigen, dass die Zustimmungen von Patienten gesammelt werden müssen, wo anwendbar.<br><br>**Amendment 2 (Version 3.0 vom 05.02.2014):**<br>• Änderung der Reihenfolge der primären und zentraler sekundären Endpunkte. Der neue primäre Endpunkt wurde die "absolute Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche 24". Der neue sekundäre Endpunkt wurde die "relative Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche 24" (primärer Endpunkt in Versionen 1.0 und 2.0). Diese Änderungen waren eine Anforderung der Regulierungsbehörden. Studiengröße und Power-Berechnungen wurden überarbeitet, um diese den Veränderungen der Endpunkte anzupassen.<br>• Hinzufügen von Text um Änderungen im Studienablauf bezüglich Leberfunktionstests Rechnung zu tragen, als Folge sicherheitsrelevanter Erkenntnisse des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) AE-2013-011098 vom 21. Januar 2014. Leberfunktionstests für Woche 12 und Woche 20 und Fußnote "l" von Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurden ebenfalls hinzugefügt.<br>• Überarbeitung des Ausschlusskriteriums, dass nur Patienten mit einem klinisch signifikanten ophthalmologischen Befund, durch einen Augenarzt beurteilt, von der Studie ausgeschlossen würden.<br>• Spezifizierung und Textergänzung darüber, dass männliche Patienten nicht dauerhaft von Studienmedikation auszuschließen sind, wenn eine Schwangerschaft der Partnerin vorliegt, die aus gespendeten Spermien oder aus einer Spermakonserve von vor Beginn der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Studienmedikation resultiert.<br><br>• Textänderungen zum Ausschluss von Patienten von der Studienmedikation, zur Empfängnisverhütung und zur Schwangerschaft bezüglich Anforderungen an eine Empfängnisverhütung für männliche Patienten, deren Partnerin schwanger wird durch eine gut dokumentierte IVF (Spermien wurden vor Beginn der Studienmedikation gesammelt) oder durch eine Spermakonserve (vor Beginn der Studienmedikation gesammelt).<br><br>**Amendment 3 (Version 4.0 vom 24.02.2014):**<br>• Die wesentliche Änderung im Amendment 3 war die Klärung welche Patienten den Safety Follow-up Visit absolvieren sollen. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | **Einschlusskriterien:**<br>1. Unterzeichnete Einverständniserklärung (ICF) und wenn angemessen, eine Zustimmungserklärung<br>2. Männliche und weibliche Personen, 12 Jahre und älter zum Tag der Einverständniserklärung, gegebenenfalls am Tag der Zustimmung.<br>3. Bestätigte Diagnose von CF, definiert als: Schweißchloridwert ≥60 mmol/L mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese<br>oder<br>zwei CF-verursachende Mutationen (alle wie in der Patientenakte dokumentiert)<br>UND<br>Chronische sinopulmonale Erkrankung<br>oder<br>Gastrointestinale/Ernährungsbezogene Abnormitäten<br>4. Homozygot für die F508del-CFTR-Mutation, der Genotyp muss im Rahmen des Screenings bestätigt werden.<br>5. $FEV_1$ ≥40 % und ≤90 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt des Screenings.<br>6. Stabile CF-Erkrankung, nach Beurteilung durch den Prüfarzt<br>7. Bereitschaft 24 Wochen lang CF Medikamente stabil nach Plan einzunehmen und gegebenenfalls bis zum Safety-Follow-up Visit. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 8. 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).<br><br>**Ausschlusskriterien:**<br>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.<br>Zum Beispiel:<br>Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte<br>Torsades de Pointes-Risikofaktoren in der Vorgeschichte<br>(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).<br>2. Jede klinisch signifikante Laborwertveränderung zum Zeitpunkt des Screenings, die die Studien-Bewertung beeinflussen würde oder ein unnötiges Risiko für den Patienten darstellt (wie vom Prüfarzt beurteilt).<br>3. Eine der folgenden Laborwertveränderung zum Zeitpunkt des Screenings.<br>Hämoglobin <10 g/dL<br>Abnormale Leberfunktion definiert als mindestens 3 der folgenden Werte: ≥3 x die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), ≥3 x ULN der Alanin-Aminotransferase (ALT), ≥3 x ULN der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), ≥3 x ULN der alkalischen Phosphatase, oder ≥2 x ULN des Gesamt-Bilirubins.<br>Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomuläre Filtrationstrate ≤ 50 mL/min/1,73 $m^2$ (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 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | (einschließlich)<br>4. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation)<br>5. Kolonisation mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, und Mycobacterium abcessus)<br>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:<br>Der Patient sollte zwei negative Befunde der Atemwege für die entsprechenden Erreger in den letzten 12 Monaten, ohne weitere positive Kulturen gehabt haben.<br>Diese 2 Atemwegskulturen sollten zeitlich mindestens 3 Monate auseinander liegen.<br>Eine der beiden Atemwegskulturen sollte innerhalb der letzten 6 Monate gewonnen worden sein.<br>6. 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.<br>7. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation<br>8. Alkohol oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte im letzten Jahr, einschließlich aber nicht nur beschränkt auf Cannabis, Kokain und Opiate<br>9. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit Lumacaftor und/oder Ivacaftor) innerhalb von 30 Tagen vor Screening<br>a) eine Auswaschphase von 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Arzneimittelstudie oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, muss vor dem Screening vergangen sein. Der Zeitraum kann länger sein, wenn es lokale Vorschriften erfordern.<br>b) Patienten, die die Teilnahme an dieser |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Studie oder der Studie VX12-809-104 nach der Randomisierung abbrechen, können nicht an der jeweils anderen Studie teilnehmen.<br>c) die Teilnahme an einer nichtinterventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig.<br>10. Die Einnahme starker Inhibitoren, moderater oder starker Induktoren von CYP3A, einschließlich des Konsums bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) und bestimmter Früchte und Fruchtsäfte innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 (der ersten Dosis der Studienmedikation) (Abschnitt 10.3).<br>11. Schwangere und stillende Frauen: Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest beim Screening und am Tag 1 vorliegen.<br>12. Sexuell aktive Patienten mit der Fähigkeit zur Fortpflanzung, die nicht bereit sind, die Anforderungen zur Empfängnisverhütung zu befolgen (im Abschnitt 12.8.8.1 beschrieben).<br>13. Katarakt oder Linsentrübung in der Vorgeschichte oder Nachweis eines klinisch relevanten Katarakts oder Linsentrübung in der ophthalmologischen Untersuchung durch den Augenarzt beim Screening. Die augenärztliche Untersuchung muss nicht wiederholt werden, wenn die Dokumentation der Untersuchung den Kriterien des Protokolls entspricht und innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 12.8.7).<br>14. 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<br>i) der Patient lebt unabhängig und wohnt nicht gemeinsam mit einem Mitarbeiter der Studie.<br>ii) der Patient nimmt an einem anderen Studienzentrum an welchem der Familienangehörige beschäftigt ist teil.der Familienangehörige beschäftigt ist. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische, multinationale Studie (91 Zentren in 10 Ländern; USA, Kanada, Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Österreich und Spanien. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Daten wurden von einem Data Monitoring Committee (DMC) überwacht, welches aus dem *Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Data Safety Monitoring Board* geformt wurde.<br>Das klinische Projektmanagement und das Data Management wurde von Quintiles, Inc. (4820 Emperor Blvd; Durham, NC 27703; USA) ausgeführt. |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Studienarm 1<br>• Lumacaftor/Ivacaftor 600 mg qd/250 mg q12h, pinkfarbene bzw. blaue (Ivacaftor abends) Filmtablette, oral verabreicht<br>• 5/4 Tabletten morgens/abends (9 Tabletten insgesamt, inkl. pinke Placebos)<br>Studienarm 2<br>• Lumacaftor/Ivacaftor 400 mg q12h/250 mg q12h, pinkfarbene Filmtablette, oral verabreicht<br>• 5/4 Tabletten morgens/abends (9 Tabletten insgesamt, inkl. blaue Placebos)<br>Studienarm 3<br>• Placebo q12h (pinkfarbene bzw. blaue Filmtablette)<br>• 5/4 Tabletten morgens/abends (9 Tabletten insgesamt)<br>Alle Patienten erhalten die gleiche Anzahl an äußerlich identischen pinken und blauen Tabletten. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | *Primäres Ziel:*<br>Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu Woche 24 bei CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.<br>*Sekundäre Ziele:*<br>• Untersuchung der Sicherheit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor innerhalb von 24 Wochen<br>• Untersuchung der Pharmakokinetik von Lumacaftor und dessen Metabolit M28 (M28-Lumacaftor) und Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 (M1-Ivacaftor und M6-Ivacaftor)<br>Die Erhebungszeitpunkte für das primäre Zielkriterium und die sekundären Zielkriterien waren: Screening-Periode (Tag -28 bis Tag -1) (nur für sekundäre Zielkriterien); Tag 1; Tag 15 (±3 Tage); |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Woche 4 (±5 Tage); Woche 8 (±5 Tage); Woche 16 (±5 Tage); Woche 24 (±5 Tage) und 4 Wochen nach Woche 24 (±7 Tage). |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nach Studienbeginn wurden folgende Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.<br>*primäres Zielkriterium*<br>Protokoll Synopse Abschnitt 7.1 (Protokoll Version 4.0, vom 24. Februar 2014) – originaler Text:<br>Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor bis Woche 24 bei CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.<br>Änderung im SAP, Abschnitt 5.1:<br>Das primäre Zielkriterium der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei CF-Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.<br>Begründung:<br>Diese Änderung spiegelt die Veränderung des primären Endpunkts wider.<br>_____<br>Protokoll Synopse Abschnitt 8.1 (Protokoll Version 4.0, vom 24. Februar 2014) – originaler Text:<br>Der primäre Endpunkt ist die absolute Änderung der $FEV_1$% des Normwertes von Baseline zu Woche 24.<br>Änderung im SAP, Abschnitt 6.1.1:<br>Der primäre Endpunkt ist die mittlere absolute Änderung der $FEV_1$% des Normwertes von Baseline zu Woche 16 und zu Woche 24.<br>Begründung:<br>Die Änderung, den mittleren Effekt zu Woche 16 und Woche 24 zu betrachten, wurde vorgenommen, da angenommen wurde, dass der mittlere Effekt reduzierte Variabilität im Vergleich zum Zeitpunkt „zu Woche 24“ allein besitzt.Der neue primäre Endpunkt ist konsistent mit dem Zielkriterium der Evaluierung des Behand-lungseffektes am Ende der Behandlungsperiode.<br>Die Änderung wurde während des abschließenden Reviews durch das Senior Management vorgenommen. Es ist wichtig anzumerken, dass die Änderung ausschließlich beruhend auf theoretischen Überlegungen vorgenommen wurde. Es wurde keine Datenanalyse benutzt, um diese Änderung zu unterstützen. Die spirometrischen Daten wurden ohnehin bei dem beauftragten Anbieter gehalten und waren Vertex Personal nicht zugänglich. |
| **7** | Fallzahl | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahlberechnung basierte auf folgenden Annahmen zum klinischen Wirksamkeitsendpunkt der absoluten Veränderung von $FEV_1$ in Prozent des Normalwertsvon Baseline zu Woche 24<br>• Behandlungsdifferenz der mittleren absoluten Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normalwerts vom Ausgangswert von 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen und Standardabweichung (SD) von 8 Prozent.<br>• 10% fehlende Daten / Drop-out-Rate<br>• 2seitiger Zweistichproben-t-Test<br>• Ein Alpha von 0,025, um die Multiplizität zwischen beiden aktiven Dosen zu berücksichtigen (ein paralleler kontrollierter Ansatz mit Bonferroni-adjustiertem alpha-Level), um insgesamt einen Typ-I-Fehler von 0,05 sicherzustellen.<br>Die gesamte Stichprobengröße von 501 Patienten (167 Patienten in jedem Behandlungsarm) hat eine Power von über 99 %, um eine Behandlungsdifferenz von 5 Prozentpunkten bzgl. der absoluten Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normalwerts zwischen den Behandlungsarmen Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor und Placebo feststellen zu können.<br><br>Unter der Annahme einer relativen Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normalwerts von 6 % für die Behandlungsgruppen A und B, einer damit verbundenen SD von 12 %, und einer Stichprobengröße von 167 Patienten in jeder Behandlungsgruppe A, B und C, hat die Studie eine Power von 98 %, um eine Behandlungsdifferenz von 6 % der relativen Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normalwerts zwischen den Behandlungsarmen A und C und /oder zwischen den Behandlungsarmen B und C auf einem Signifikanzniveau von 0,025 zu erkennen.<br><br>Die angenommenen mittleren absoluten/relativen Veränderungen und SD basieren auf Ergebnissen der Phase 2 Studie VX09-809-102. Die Power-Berechnung basiert auf einer Simulation mit Splus mittels 2seitigem t-Test unter Annahme einer Normalverteilung der Stichprobe. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Zwischenanalysen waren nicht geplant.<br>Ein Patient ist bei Vorliegen eines der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückzuziehen:<br>• Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten ist schwanger (mit Ausnahme einer Schwangerschaft aufgrund einer In-vitro-Befruchtung (IVF) wie beschrieben in Abschnitte 12.8.8.2) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Die Behandlung eines Patienten wird durch den Prüfer entblindet<br>Ein Patient kann nach Diskussion zwischen Prüfer und medizinischem Monitor aus einem der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückgezogen werden:<br>• 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.<br>• Bei einem Patient entwickelt sich eine lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis (AE) oder ein schweres unerwünschtes Ereignis (SAE), welches ihn unmittelbar gefährdet, und eine Unterbrechung der Studienmedikation und einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich macht.<br>• Ein Patient verhält sich nicht konform entsprechend den Studienbedingungen<br>• Ein Patient hat eine Erhöhung der Transaminasen (ALT oder AST) entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 12.8.3.<br>• Ein Patient hat eine Erhöhung des QTc-Intervalls entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 12.8.6.<br>• Ein Patient entwickelt einen Katarakt oder eine Linseneintrübung. |
| **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.<br>Stratifizierung nach Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre),<br>Geschlecht (männlich versus weiblich) und<br>$FEV_1$ (<70%, ≥70% des Normwerts). |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>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<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die | Ein Interactive Web-Response-System (IWRS) wurde verwendet, um die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierungs-Codes wurden von einem externen Anbieter (Cytel) erstellt. In den Randomisierungsprozess waren 2 Biostatistiker von Vertex involviert: Ein Studien-Biostatistiker, der bezogen auf den Behandlungscode verblindet war und ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht mit der Studie in Verbindung stand. Der Studien-Biostatistiker erstellte die Randomisierungsspezifikation. Der externe Anbieter generierte Dummy-Randomisierungscodes, die vom Studien-Biostatistiker überprüft und genehmigt wurden. Nach der Genehmigung generierte der externe Anbieter eine Randomisierungsliste und stellte diese dem unverblindeten Biostatistiker zum Review zur Verfügung. Nachdem alle offenen Fragen gelöst waren, generierte der externe Anbieter die finale Randomisierungsliste und stellte diese dem unverblindeten Biostatistiker zur Verfügung.<br>Der unverblindete Biostatistiker gab die finale Randomisierungsliste an den Dienstleister des Interactive Web Response System (IWRS) weiter. Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste wurde bei Vertex (in einem versiegelten Umschlag mit Originalitätsverschluss) archiviert. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Patienten, Prüfärzte, Monitore, Versuchsleiter und Studienpersonal wussten nicht, ob der Wirkstoff oder ein Placebo verabreicht wurde. Lediglich aufgrund von Sicherheitsbedenken, Notfällen etc. konnte die Verblindung aufgehoben werden. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Interventionen wurden oral als äußerliche identische Filmtabletten verabreicht. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | **Primäres Zielkriterium:**<br>Die primäre Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt erfolgt mittels MMRM (Mixed Model for Repeated Measurement) und verwendet SAS PROC MIXED basierend auf dem FAS.<br>Das Modell beinhaltet die absolute Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline (einschließlich alle Messungen bis zu Woche 24 [einschließlich], inkl. der Messungen des Therapie-Zeitraums und der Messungen nach Beendigung der Behandlung) als abhängige Variable, mit Behandlung, Visit (Besuch) und Behandlung×Visit Interaktion als feste Effekte, und Adjustierung für Geschlecht (männlich versus weiblich), Altersgruppe (<18 versus ≥18 Jahre), und $FEV_1$ in Prozent des Normwertes als Schweregrad zum Screening-Zeitpunkt (<70 versus |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | ≥70), sowie Patient als zufälliger Effekt.<br><br>Deskriptive Statistik einschließlich Patientenzahl, Mittelwert, Standardfehler, Least-Squares-Means (LS-mean), zusammen mit den P-Werten. LS mean und das dazugehörige Konfidenzintervall wird zusammen mit dem P-Wert bereitgestellt, um die Behandlungsdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo versus Lumacaftor/Ivacaftor) zu beurteilen.<br>Zusätzlich der P-Wert zur Prüfung der BehandlungxVisit Interaktion.<br>Die Repeated-Measures-Analyse basierend auf der Restricted Maximum-Likelihood Methode unter Annahme unstrukturierter Kovarianzstruktur wird verwendet, um intraindividuelle Fehler zu modellieren.<br>Die Kenward-Roger Approximation wird zur Berechnung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet.<br>Bei Konvergenzproblemen durch Verwendung der unstrukturierten Kovarianzstruktur wird eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzstruktur zur Modellierung der intraindividuellen Fehler verwendet.<br>Eine Imputation fehlender Werte wird nicht durchgeführt.<br><br>Sensitivitätsanalysen:<br>• MMRM im Therapie-Zeitraum bis zu Woche 24 (FAS), Patienten die vorzeitig die Behandlung abbrechen, werden nicht berücksichtigt, Messungen nach Behandlungsabbruch werden als fehlende Werte berücksichtigt<br>• Kovarianzanalyse ANCOVA [einschließlich Adjustierung für Behandlung, Geschlecht, Altersgruppe (<18 versus ≥18 Jahre), und $FEV_1$ in Prozent des Normwertes als Schweregrad zum Screening-Zeitpunkt (<70 versus ≥70)] mittels multipler Imputation für fehlende Werte der mittleren absoluten Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche 16 und 24.<br><br>**Sekundäre Zielkriterien:**<br>• Mittlere relative Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwerts von Baseline zu Woche |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 16 und 24<br>Analyse erfolgt entsprechend der primären Analyse für den primären Endpunkt<br>• Absolute Änderung des BMI von Baseline zu Woche 24<br>Analyse erfolgt entsprechend der primären Analyse für den primären Endpunkt mit dem BMI-Baseline Wert als Kovariate<br>• Absolute Änderung von Baseline im CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“) zu Woche 24<br>Analyse erfolgt entsprechend der primären Analyse für den primären Endpunkt mit dem CFQ-R Score Baseline Wert als Kovariate<br>• Response, definiert als ≥5 % ige mittlere relative Veränderung des $FEV_1$ in Prozent des Normwertes von Baseline zu Woche 16 und zu Woche 24<br>• Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis einschließlich Woche 24<br>• Regressionsanalysen für negative Binomialverteilung mit Geschlecht, Altersgruppe (<18 versus ≥18 Jahre), und Baseline $FEV_1$ in Prozent des Normwerts als Schweregrad (<70 versus ≥70) als Kovariate. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | A priori waren Analysen des primären und der sekundären Endpunkte für folgende Subgruppen geplant:<br>• Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre)<br>• $FEV_1$ in Prozent des Normwerts bei Screening (<70 und ≥70)<br>• Geschlecht<br>• Region (Nordamerika, Europa und Australien)<br>• Vorherige Anwendung inhalativer Antibiotika (Ja / Nein)<br>• Vorherige Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (Ja / Nein)<br>Hinweis: Nur Bronchodilatatoren, die als Bronchodilatator codiert sind, werden eingeschlossen<br>• Vorherige Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (nur kurz wirkender versus (kurz wirkender und lang wirkender) oder nur lang wirkender versus keine Einnahme)<br>• Vorherige Anwendung inhalativer hypertoner |

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Kochsalzlösung (Ja / Nein)<br>• Vorherige Anwendung inhalativer Kortikosteroide (Ja / Nein)<br>Pseudomonas aeruginosa Status zu Baseline (Ja / Nein)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
<table>
<tr><th></th><th>Lum/Iva 600 mg qd /250 mg q12h</th><th>Lum/Iva 400 mg q12h/250 mg q12h</th><th>Placebo</th></tr>
<tr><td>a) Randomisiert</td><td>187</td><td>189</td><td>187</td></tr>
<tr><td>b) Safety Set</td><td>185</td><td>187</td><td>187</td></tr>
<tr><td>c) FAS</td><td>185</td><td>187</td><td>187</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studiendauer:<br>Beginn:<br>11.04.2013 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)<br>Ende:<br>25.04.2014 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie lief planmäßig bis zur 24-Wochen Analyse.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

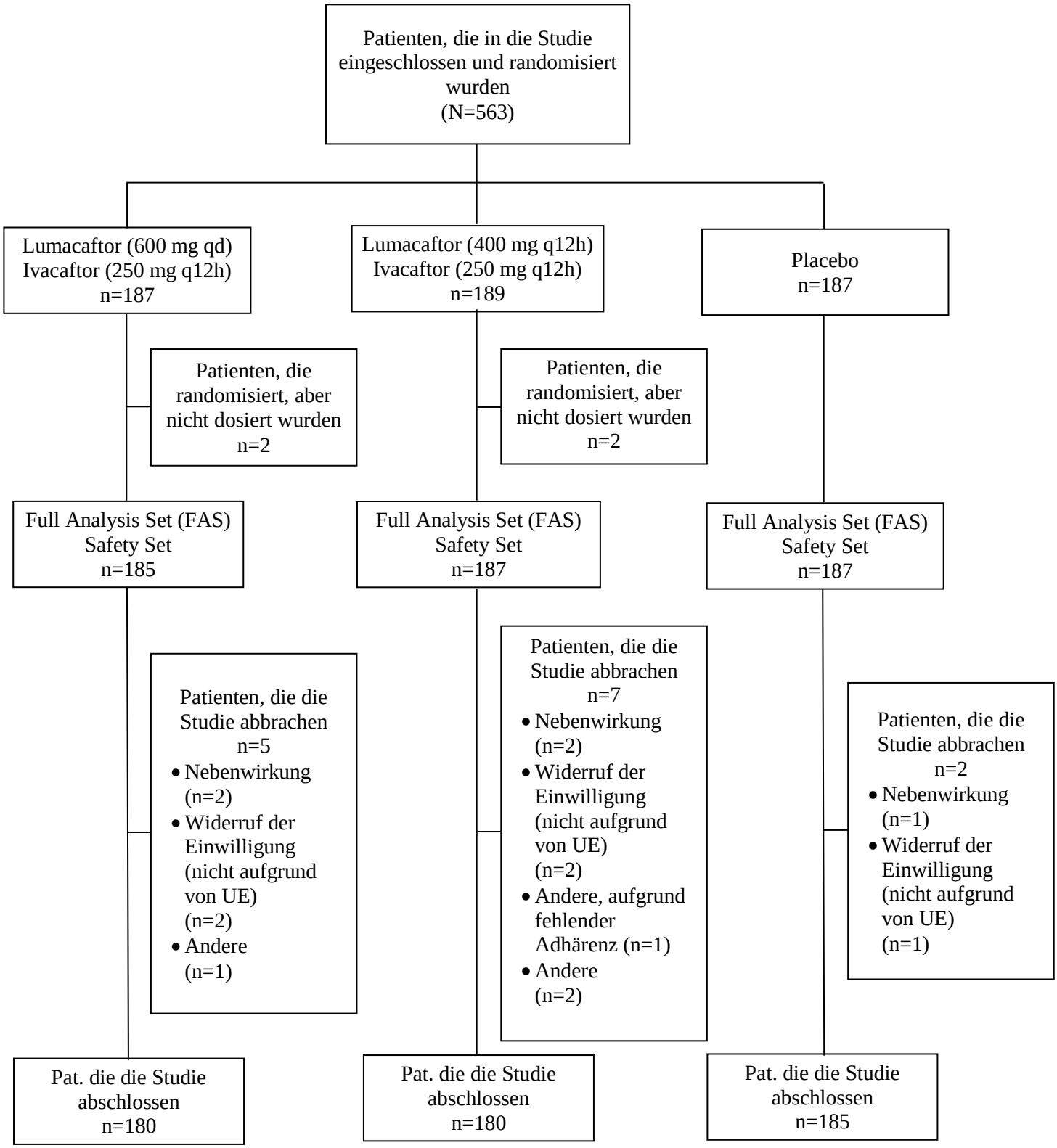



Abbildung 95: Flow-Chart der Studie VX12-809-104 (Completed Study)

Tabelle 4-351 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-110

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | primäres Ziel:<br>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.<br>sekundäre Ziele:<br>• Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit von Tezacaftor/Ivacaftor in der *Treatment Cohort*.<br>• 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):**<br>• 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.<br>• Erweiterung der Liste der Vorgängerstudien, aus denen die Patienten eingeschlossen werden können. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | **Einschlusskriterien:**<br>1. Unterzeichnete Einverständniserklärung (ICF) und wenn angemessen, eine Zustimmungserklärung<br>2. Patient hat sein Einverständnis in einer der Vorgängerstudien nicht widerrufen.<br>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).<br>Kriterien für die *Treatment Cohort* (alle Kriterien müssen erfüllt sein):<br>4. Ausgewählt für die *Treatment Cohort* |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 5. 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).<br>6. Bereitschaft CF Medikamente stabil nach Plan einzunehmen bis zum Safety-Follow-up Visit.<br>Kriterien für den Wiedereinschluss in die *Treatment Cohort* (alle Kriterien müssen erfüllt sein):<br>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)<br>2. Vollendeter letzter Studienbesuch an einer geeigneten Vertex-Studie bevor Wiederaufnahme in die Studie 110.<br>3. Bereitschaft CF Medikamente stabil nach Plan einzunehmen bis zum Safety-Follow-up Visit.<br>4. Patienten, die die Studie 110 wiederholt abgebrochen haben, dürfen kein zweites Mal wieder eingeschlossen werden.<br><br>Kriterien für die *Observational Cohort* (alle Kriterien müssen erfüllt sein):<br>1. < 18 Jahre (bei Einschluss in die Vorgängerstudie)<br>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.<br>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.<br><br>**Ausschlusskriterien:**<br>1. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt.<br>Zum Beispiel:<br>Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte<br>Torsades de Pointes-Risikofaktoren in der Vorgeschichte<br>(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).<br>2. Schwangere und stillende Frauen: Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest an Tag 1 und vor Verabreichen der ersten Studienmedikation vorliegen.<br>3. Sexuell aktive Patienten mit der Fähigkeit zur Fortpflanzung, die nicht bereit sind, die Anforderungen zur Empfängnisverhütung zu befolgen.<br>4. Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation, die im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder zusätzliches Risiko für den Patienten birgt, z.B:<br>• Patienten mit bekannter Allergie oder Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation.<br>• Abnormale Leberfunktion, die zu einem Studienabbruch in einer der Vorgängerstudien geführt hatte.<br>• Abnormale EKG-Werte (z.B. QTc > 450 msek) während der Behandlung mit der Studienmedikation, die zu einem Studienabbruch in einer der Vorgängerstudien geführt hatten.<br>• Weitere schwere oder lebensbedrohlichen Reaktionen auf die Studienmedikation in einer der Vorgängerstudien.<br>5. Bekannte schlechte Compliance in einer der Vorgängerstudien.<br>6. Teilnahme an einer anderen als der laut Protokoll geeigneten Vorgängerstudien oder Einnahme eines anderen zugelassenen CFTR Modulators (z.B. Kalydeco). |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 7. Patienten, die an einer Studie mit mehr als einer verblindeten Studienperiode teilgenommen hatten und die nicht alle diese 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.<br>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<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | *Treatment Cohort*:<br>Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg qd/150 mg q12h, oral verabreicht (morgens: Kombinationstablette TEZ/IVA 100 mg/150 mg; abends: IVA-Monotablette 150 mg)<br>*Observational Cohort*:<br>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*):**<br>Sicherheit und Verträglichkeit basierend auf unerwünschen Ereignissen, ophtalmologischen Untersuchungen (bei Patienten < 18 Jahre zu Studienbeginn der Vorgängerstudie), Laborwerte, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie<br><br>**Sekundäre Endpunkte (*Treatment Cohort*):**<br>• Veränderung des $FEV_1$% (absolut und relativ)<br>• Veränderung des BMI, BMI z-Scores (< 20 Jahre), CFQ-R „Atmungssystem“, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score (< 20 Jahre), Körpergröße z-Score (< 20 Jahre)<br>• Inzidenz pulmonaler Exazerbationen<br>• Zeit bis zur ersten Exazerbation<br>• Pharmakokinetik<br><br>**Sekundäre Endpunkte (*Observational Cohort*):**<br>Sicherheit basierend auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nach Studienbeginn wurden folgende Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.<br>• Ausschluss von Patienten aus den Analysesets, die zuvor an einer der noch laufenden verblindeten Studien 109 oder 111 teilgenommen hatten.<br>• Analysen zur Wirksamkeit umfassen keine |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Patienten der Studie 107, die vorzeitig beendet wurde.<br>• Zusammenfassende Statistiken wurden für neu definierte Gruppen (Placebo → TEZ/IVA, Active → TEZ/IVA, gesamt) angegeben.<br>• Definition, welche Werte als Baseline-Werte gelten.<br>• Rate der pulmonalen Exazerbationen: Anzahl der PE als abhängige Variable (nicht die pro Jahr berechneten); Aufnahme einer Offset-Variablen.<br>• Poisson-Regression anstelle von negativer Binomialregression, falls das Modell dieser nicht konvergierte.<br>• 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)<br>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<br>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) | 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 |
|---|---|---|
| | diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde 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:**<br>• Änderungen gegenüber Baseline (Studie 106):<br>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.<br>• Änderungen gegenüber Baseline (Studie 108):<br>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.<br>• 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.<br>• 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. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Zeit bis zur ersten PE: Kaplan-Meier Methode<br><br>**Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit:**<br>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:<br>• Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre)<br>• Geschlecht.<br><br>Für unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren Subgruppenanalysen geplant für:<br>• Alter bei Screening (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre)<br>• $FEV_1$% 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<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>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 | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studiendauer:<br>*Beginn:*<br>31.08.2015 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)<br>*Datenbankschluss Interimsanalyse1:*<br>06.03.2017<br>*Datenbankschluss Interimsanalyse2:*<br>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.*

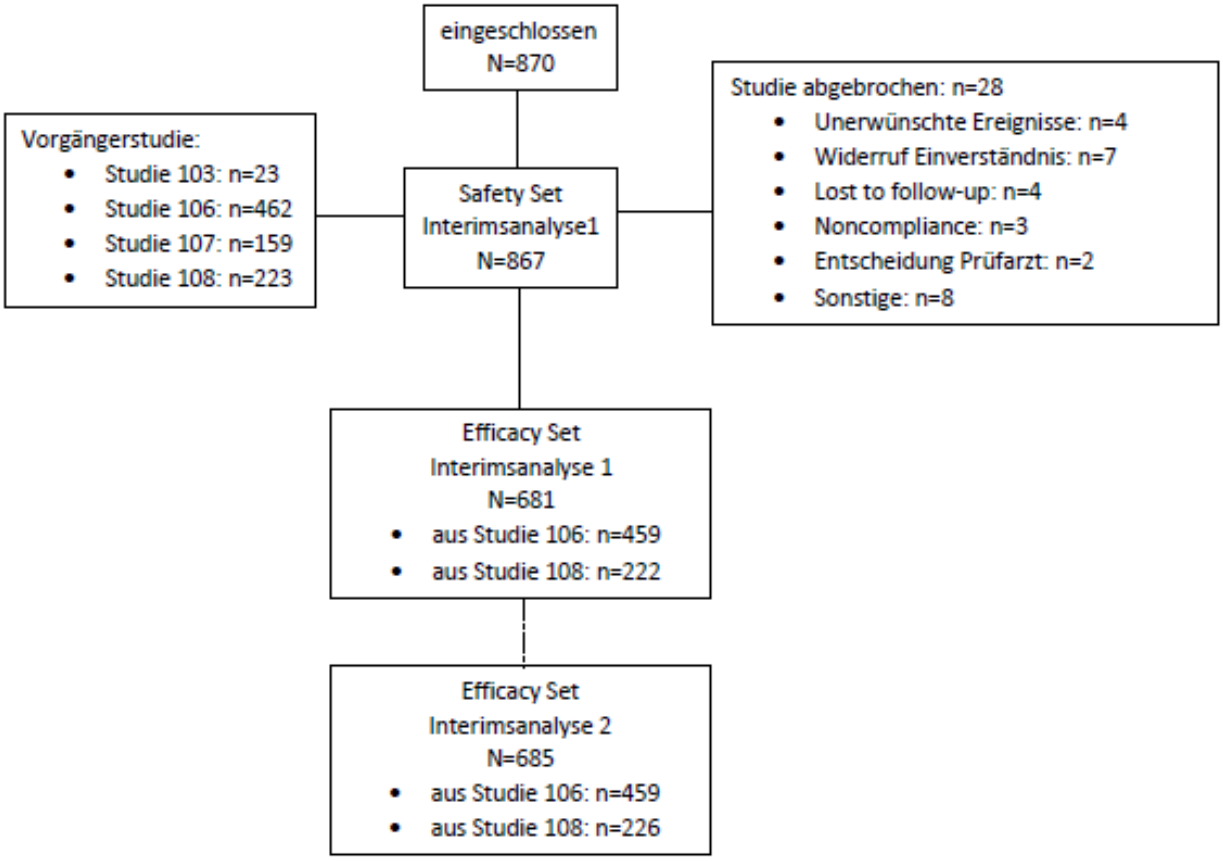



Abbildung 96: Flow-Chart der Studie VX14-661-110

**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 4-352 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-106

**Studie: VX14-661-106**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienbericht der Studie VX14-661-106 | 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 VX14-661-106 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkte:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Mortalität bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen**

**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 über 24 Wochen sowie Responderanalysen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen**
- **Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden entweder vom Patienten oder 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 4-353 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-809-103

**Studie: VX12-809-103**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienbericht der Studie VX12-809-103 | 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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; <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 VX12-809-103 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkte:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen**
- **Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen**
- **Mortalität bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Diese Endpunkte wurden entweder vom Patienten selbst oder vom behandelnden Arzt 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 4-354 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-809-104

**Studie: VX12-809-104**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienbericht der Studie VX12-809-104 | 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 VX12-809-104 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkte:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen**
- **Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen**
- **Mortalität bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Husten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hämoptysis**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Vermehrter Auswurf**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Atemnot**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Übelkeit**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Kopfschmerzen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Diese Endpunkte wurden entweder vom Patienten selbst oder vom behandelnden Arzt 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 4-355 (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 24 der Verlängerungsphase**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1$%) zu Woche 24 der Verlängerungsphase**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 24 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 24 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: