

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ivacaftor (Kalydeco®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 4 B**

*Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	43
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	49
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	84
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	101
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	103
4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen– RCT.....	104
4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 8 Wochen – RCT.....	108
4.3.1.3.3 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 8 Wochen – RCT.....	114

4.3.1.3.4	Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen – RCT.....	118
4.3.1.3.5	Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen – RCT.....	123
4.3.1.3.6	Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT.....	127
4.3.1.3.7	Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT.....	131
4.3.1.3.8	Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT.....	135
4.3.1.3.9	Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT.....	139
4.3.1.3.10	Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen – RCT.....	143
4.3.1.3.11	Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen – RCT.....	147
4.3.1.3.12	Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen – RCT.....	151
4.3.1.3.13	Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht- respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen – RCT.....	157
4.3.1.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen – RCT.....	165
4.3.1.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen – RCT.....	168
4.3.1.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen – RCT.....	171
4.3.1.3.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – RCT.....	175
4.3.1.3.18	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren – RCT.....	178
4.3.1.3.19	Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen – RCT.....	181
4.3.1.3.20	Subgruppenanalysen – RCT.....	190
4.3.1.3.20.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ – RCT.....	194
4.3.1.3.20.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ – RCT.....	195
4.3.1.3.20.3	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ – RCT.....	196
4.3.1.3.20.4	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ – RCT.....	197
4.3.1.3.20.5	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ – RCT.....	199

4.3.1.3.20.6	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 8 Wochen“ – RCT .....	201
4.3.1.3.20.7	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation über 8 Wochen“ – RCT.....	203
4.3.1.3.20.8	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ – RCT .....	204
4.3.1.3.20.9	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ – RCT .....	205
4.3.1.3.20.10	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ – RCT .....	206
4.3.1.3.20.11	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ – RCT .....	208
4.3.1.3.20.12	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ – RCT .....	210
4.3.1.3.20.13	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ – RCT.....	214
4.3.1.3.20.14	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ – RCT .....	224
4.3.1.3.20.15	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ – RCT .....	225
4.3.1.3.20.16	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ – RCT.....	226
4.3.1.3.20.17	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – RCT .....	228
4.3.1.3.20.18	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – RCT .....	229
4.3.1.3.20.19	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“ – RCT.....	230
4.3.1.3.21	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	232
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	239
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	239
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	239
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	239

4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	240
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	240
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	242
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	243
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	243
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	243
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	244
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	244
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	245
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	246
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	246
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	246
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	247
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	247
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	247
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	247
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	248
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	248
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	249
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	270
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	271
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	271
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	271
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	271
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	272
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	276
4.7	Referenzliste.....	277
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>284</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>288</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>290</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>292</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>308</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>338</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion .....	23
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt .....	24
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	38
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion .....	43
Tabelle 4-5: Klassifizierung der Schwere der UE.....	64
Tabelle 4-6: Klassifizierung für den kausalen Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation.....	64
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	89
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation - Charakteristika zu Studienbeginn – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	91
Tabelle 4-15: Anamnestische Merkmale der CF bei mindestens 15 % der Patienten (FAS) .	93
Tabelle 4-16: Begleitmedikationen, von mindestens 15 % der Patienten eingenommen (FAS).....	94
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation – Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ .....	105
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....	106
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ .....	108
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	111
Tabelle 4-26: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für "Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen" .....	112
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ .....	114
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	116
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen“ .....	118
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen - absolute FEV <sub>1</sub> %-Verbesserung als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	121
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ .....	123
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	125
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ .....	127
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	129
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ .....	131

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	133
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ .....	135
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	137
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ ...	139
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	141
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ .....	143
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	144
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	145
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ .....	147
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	149
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ .....	151
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	154

Tabelle 4-57: Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	155
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ .....	157
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	159
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ .....	165
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set .....	167
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ .....	168
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set.....	170
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ .....	171
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....	173
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ .....	175
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....	177

Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ .....	178
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	180
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“ .....	181
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 8 Wochen, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....	183
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 8 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	186
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE $\geq 3$ ) über 8 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....	187
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 8 Wochen, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....	188
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ .....	195
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ .....	196
Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen“ .....	197
Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ .....	199
Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 8 Wochen“.....	201
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“.....	203
Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ .....	204

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ ...	205
Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ .....	206
Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ .....	208
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	209
Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ .....	210
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	211
Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ .....	212
Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ .....	214
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	222
Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ .....	224
Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ .....	225
Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ .....	226
Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ .....	228
Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ .....	229
Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 8 Wochen, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT .....	230
Tabelle 4-104: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt .....	232
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	240
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	240
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	240

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	241
Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	241
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	244
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	244
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	245
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	247
Tabelle 4-114: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt .....	250
Tabelle 4-115: Übersicht über die Langzeitdaten nach 24 Wochen der Studie VX12-770-111 .....	257
Tabelle 4-116: Übersicht über die Ergebnisse der Studie VX12-770-112.....	260
Tabelle 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	270
Tabelle 4-118: Liste der eingeschlossenen Studien .....	276
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-770-111.....	308
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-770-111.....	339

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Abbildung 4-3: Schematische Darstellung des Studiendesigns.....	97
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	134
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	138
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	142
Abbildung 4-7: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre .....	273
Abbildung 4-8: 1- und 2-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV <sub>1</sub> % .....	274
Abbildung 4-9: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX12-770-111 .....	337

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCS	Complete Case Set
CF	zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIOS	distales intestinales Obstruktionssyndrom
dl	Deziliter

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DMC	Data Monitoring Committee
DMPK	Medikamentenmetabolismus und Pharmakokinetik (Drug Metabolism and Pharmacokinetics)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FEF <sub>25-75%</sub>	forcierter gemischtexpiratorischer Fluss (Forced Midexpiratory Flow Rate)
FEV <sub>1</sub>	forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FVC	forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GEE	Generalized Estimating Equations
ggf.	gegebenenfalls
GGT	γ-Glutamyltranspeptidasen
GLIM	Generalized Linear Mixed Model
GPS	Globale Patientensicherheit (Global Patient Safety)
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Inc.	Incorporated
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IVA	Ivacaftor
IVRS	interaktives Sprachnachrichtensystem (Interactive Voice Response System)
IWRS	interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LOCF	Last observation carried forward
LS-MW	Least Square Mittelwert (Least Square Means)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
MCID	minimale klinische relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
Minn.	Minneapolis
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MTC	Mixed Treatment Comparison

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MW	Mittelwert
n. b.	nicht berechnet
NCHS	National Center for Health Statistics
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PLA	Placebo
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
qd	quaque die (täglich)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s	Sekunde
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
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**

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet B von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung des Anwendungsgebiets A dar und umfasst Patienten mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis; CF) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie VX12-770-111 im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT). Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) gegenüber BSC zur Behandlung von Patienten mit CF im Anwendungsgebiet gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu bewerten. Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden.

Die hierfür herangezogene randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial; RCT) VX12-770-111 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) [1] und diente auch als Grundlage für die erstmalige Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für das Anwendungsgebiet B von Ivacaftor, in dem der G-BA Ivacaftor einen Zusatznutzen beschieden hatte (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133) [2]. Ergänzend werden die Langzeitdaten der Studie VX08-770-111 und der Rollover-Studie VX12-770-112 im Abschnitt 4.4.2 dargestellt, die die Ergebnisse der RCT VX12-770-111 stützen. Die Langzeitdaten der Studie VX08-770-111 und der Studie VX12-770-112 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

##### ***Patientenpopulation***

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur:

- Behandlung von Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [3].

- Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt [3].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, betrachtet.

Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen, werden in Anwendungsgebiet A und Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, werden in Anwendungsgebiet D separat betrachtet.

### ***Interventionen und Vergleichstherapie***

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor in einer Dosis von zweimal täglich 150 mg im Abstand von 12 Stunden (q12h). Das Präparat wird als Filmtablette unzerkaut oral eingenommen.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine der Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im CFTR-Gen vorliegt, ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [4, 5] und Tezacaftor/Ivacaftor [6] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen.

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als BSC, welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und ausschließlich eine Linderung der mit CF-assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben.

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 26. Juni 2019 zu Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung der CF BSC als zVT festgelegt [7], daher wird im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studie sollten Patienten ihre bestehenden symptomatischen Therapien zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor weiterführen. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten [8]. Daher bildet der Placebo-Studienarm die klinische Versorgungspraxis der BSC ab und eignet sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor.

Für die Ergebnisdarstellungen in Modul 4 wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie benannt (IVA für Ivacaftor und PLA für Placebo). Es wird darauf verzichtet, jedes Mal zu erwähnen, dass beide Therapien (IVA und PLA) jeweils zusätzlich zur vorbestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurden. Daraus ergibt sich, dass immer dann, wenn vom Vergleich Ivacaftor vs. Placebo die Rede ist, der Vergleich bzw. Effekt im Sinne des Zusatznutzens dargestellt ist.

### **Endpunkte**

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen RCT erhoben wurden und bereits in die Erstbewertung dieser Indikation eingeflossen sind, werden auch in der vorliegenden Wiedereinreichung des Nutzendossiers dargestellt:

#### **Mortalität:**

- Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen  
Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Studie VX12-770-111 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen.
- Surrogatparameter: Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen (siehe Abschnitt 4.5.4).

#### **Morbidität:**

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 8 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) (absolut, z-Score) über 8 Wochen
- Exazerbationen:
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
  - Zeit bis zur ersten mit intravenösen (i. v.) Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
  - Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen

*Lebensqualität:*

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) über 8 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen

*Sicherheit/Verträglichkeit:*

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) über 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) über 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen

*Studientypen*

Es wurde eine RCT eingeschlossen.

**Datenquellen**

Die Literatur- und Registerrecherche sowie die Studien des pharmazeutischen Unternehmers lieferten eine Studie, die relevant für die vorliegende Fragestellung ist. Die Studie VX12-770-111 ist eine RCT, deren Ergebnisse in diesem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens dargestellt werden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Suche nach RCT angewandt (siehe Tabelle 4-1):

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Patienten mit CF im Alter von < 6 Jahren, welche eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R oder Patienten mit CF ohne eine der zuvor genannten Gating-Mutationen	1
Intervention	Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC bei CF	3	andere Vergleichstherapien	3
<i>Endpunkte</i>	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	RCT	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 8 Wochen	6	kürzer als 8 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen <sup>a</sup>	7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	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
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

### *Studienqualität*

Für die vorliegende Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer RCT (VX12-770-111) von hoher Qualität herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor mit der zVT (BSC).

**Validität der herangezogenen Endpunkte**

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

Der CFQ-R, der zur Erhebung der Lebensqualität verwendet wurde, ist im vorliegenden Indikationsgebiet der CF ein validiertes und allgemein anerkanntes Messinstrument.

**Evidenzstufe**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht ausschließlich auf den Ergebnissen einer RCT (VX12-770-111) und entspricht somit dem höchstmöglichen Evidenzgrad bei Vorhandensein einer Einzelstudie.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden 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 die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
<b>Morbidität</b>			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	13,76 [9,94; 17,57], p<0,0001 1,57 [1,05; 2,10], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	17,73 [12,80; 22,67], p<0,0001 1,50 [0,98; 2,02], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen absolute Verbesserung Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	17,77 [2,50; 126,46], p=0,004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,69 [0,45; 0,92], p<0,0001 1,28 [0,77; 1,78], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (z-Score) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,23 [0,07; 0,39], p=0,006 1,02 [0,30; 1,73], p=0,007	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,86 [0,30; 2,44], p=0,777	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,81 [0,32; 2,04], p=0,656	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.  kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-49,63 [-57,80; -41,47], p<0,0001  -2,84 [-3,50; -2,17], p<0,0001  Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Lebensqualität</b>		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen		
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	11,29 [-4,25; 26,84], p=0,135  0,79 [-0,27; 1,84], p=0,133  kein Hinweis auf Zusatznutzen
	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	2,67 [1,09; 6,52], p=0,009  Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	7,38 [-1,27; 16,04], p=0,085  0,76 [-0,16; 1,67], p=0,099  kein Hinweis auf Zusatznutzen
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	9,88 [4,16; 15,60], p=0,001  0,88 [0,34; 1,42], p=0,002  Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,88; 3,99], p=0,100  kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	3,70 [-8,86; 16,27], p=0,525  0,33 [-0,69; 1,35], p=0,501  kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert  Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,97 [-4,52; 8,47], p=0,501  0,31 [-0,71; 1,33], p=0,525  kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,87 [-9,56; 19,31], p=0,447
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,41 [-0,61; 1,44], p=0,403
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,63 [-14,03; 15,28], p=0,924
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,03 [-0,98; 1,05], p=0,948
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-13,22 [-35,85; 9,41], p=0,204
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,74 [-1,79; 0,31], p=0,154
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,85 [-24,62; 26,32], p=0,938
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,04 [-0,98; 1,05], p=0,939
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-2,08 [-21,83; 17,67], p=0,811
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,11 [-1,13; 0,91], p=0,820
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Eltern/ Erziehungsberechtigte]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,23 [1,06; 19,39], p=0,032
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,13 [0,18; 2,08], p=0,022
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,96 [-7,51; 9,43], p=0,800
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,11 [-0,77; 0,99], p=0,800
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,73 [-9,25; 5,80], p=0,623
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,21 [-1,09; 0,67], p=0,630

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-6,00 [-14,27; 2,28], p=0,140
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,71 [-1,62; 0,19], p=0,116
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,63 [-17,02; 9,77], p=0,545
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,21 [-1,09; 0,67], p=0,629
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,80 [-4,27; 17,88], p=0,204
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,52 [-0,37; 1,41], p=0,238
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,18 [-10,94; 8,58], p=0,792
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,11 [-0,99; 0,77], p=0,803
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,92 [-12,99; 9,16], p=0,716
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,15 [-1,02; 0,73], p=0,734
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,45 [0,05; 12,86], p=0,049
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,86 [-0,06; 1,78], p=0,066
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,59 [-10,36; 13,53], p=0,777
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,12 [-0,76; 1,00], p=0,779

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,94 [-4,36; 8,24], p=0,535 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,17 [-0,35; 0,68], p=0,522	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 8,23 [2,82; 13,64], p=0,004 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,85 [0,29; 1,41], p=0,004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,52 [-2,68; 11,72], p=0,212 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,36 [-0,19; 0,90], p=0,193	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,68 [-0,47; 7,84], p=0,081 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,40 [-0,12; 0,92], p=0,127	kein Hinweis auf Zusatznutzen
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert 0,88 [0,69; 1,12], p=0,289	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert 0,56 [0,18; 1,74], p=0,308	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen:		
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,51 [0,29; 0,90], p=0,016	Hinweis auf geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,49 [0,16; 1,48], p=0,193	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,95 [0,64; 5,92], p=0,230	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen <sup>b</sup>  UE, die bei $\geq 10$ % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind  Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	4,38 [1,01; 18,94], p=0,026	Hinweis auf höheren Schaden
SUE, die bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Schwere UE (CTCAE $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von $\geq 4$ Punkten. b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.19 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen (siehe Tabelle 4-2) ausführlich kommentiert.

Unterstützend zu diesen Ergebnissen werden die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 (Behandlungssequenz 2 Teil 1 + offene Behandlungsphase Teil 2) und die Langzeitdaten der supportiven Rollover-Studie VX12-770-112 deskriptiv dargestellt (Tabelle 4-116) [9]. Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 und der Studie VX12-770-112 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

***Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen***

Bei der spirometrisch bestimmten Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) handelt es sich um einen gut etablierten Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz bei der CF: Die Messung des FEV<sub>1</sub>% wird in der Pneumologie als eine gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben verwendet. Daher stellt das FEV<sub>1</sub>% einen Standardparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik dar, der das Ausmaß der Lungenerkrankung (Morbidität) beschreibt (siehe auch Beschluss des G-BA zum Zusatznutzen von Ivacaftor bei Patienten mit G551D-Mutation vom 07. Februar 2013 [10]). Ebenso dient das FEV<sub>1</sub>% als Surrogatparameter für die mit CF-assoziierte Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4). Unter der Behandlung mit Ivacaftor wurden substantielle, konsistente und statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion nachgewiesen.

Die absoluten Veränderungen über die Studiendauer von 8 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 13,8 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Zudem liegt eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor.

Eine mittlere Zunahme im FEV<sub>1</sub>% von ca. 14 Prozentpunkten (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) stellt eine über die Behandlungsdauer bedeutsame Verbesserung dar. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) [11] wurde FEV<sub>1</sub>% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (vgl. Abschnitt 4.5.4), die hier präsentierten Ergebnisse sind daher als in hohem Maße patientenrelevant einzustufen.

Somit liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen eine mittlere absolute Änderung des FEV<sub>1</sub>% über 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert von 13,53 %; das entspricht einem nochmaligen deutlichen Gewinn an Lungenfunktion im Vergleich zu 8,13 % in den ersten 8 Wochen Therapie mit Ivacaftor (vgl. Tabelle 4-115).

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 über 104 Wochen, die ebenfalls unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen hinsichtlich der absoluten Änderung des FEV<sub>1</sub>% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-116).

***Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen***

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 8 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% sind in der Größenordnung von 17,7 % im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Zudem liegt eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen eine mittlere relative Änderung des FEV<sub>1</sub>% über 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert von 19,92 %; das entspricht einem nochmaligen deutlichen Gewinn an Lungenfunktion im Vergleich zu 11,44 % in den ersten 8 Wochen Therapie mit Ivacaftor (vgl. Tabelle 4-115).

Die Daten der Langzeitstudie VX12-770-112 zeigen über 104 Wochen hinsichtlich der relativen Änderung des FEV<sub>1</sub>% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-116).

### ***Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen***

Hinsichtlich der absoluten Veränderungen über die Studiendauer von 8 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% wurden Responderanalysen mit den Schwellenwerten 5 %, 7,5 % und 10 % durchgeführt.

Die Responderrate für die absoluten Veränderungen des FEV<sub>1</sub>% zeigte für den Schwellenwert von 5 % mit einem RR von 17,8 eine signifikante Verbesserung im Ivacaftor-Arm und somit einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Ca. 48 % der Patienten überschreiten unter Ivacaftor den Schwellenwert von 5 %. Immer noch 42 % der Patienten verbessern sich nach Behandlung mit Ivacaftor im FEV<sub>1</sub>% um mehr als 10 %. Im Placebo-Arm dagegen erreicht nur ein Patient eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% um mindestens 5% und kein Patient zeigt eine Verbesserung um 7,5 % oder höher.

Durch diese Responderanalysen wird deutlich, dass der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt und welches Ausmaß er für die jeweiligen Responder besitzt.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 und der Studie VX12-770-112 über 104 Wochen (Tabelle 4-116), die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, stützen die Ergebnisse der Responderanalyse.

### ***Morbidität: Veränderung des BMI (absolut, z-Score) über 8 Wochen***

Das Körpergewicht (ausgedrückt als BMI und altersabhängiger z-Score) stellt eine wichtige klinische Größe bei Patienten mit CF dar, und ein unzureichendes Gewicht wird als typische Manifestation der CF angesehen, es geht einher mit z. B. Malabsorption und erhöhten kalorischen Anforderungen aufgrund der chronischen Lungenerkrankung. Entsprechend handelt es sich bei der Messung des Gewichts um einen klinisch akzeptierten Parameter mit hoher Relevanz für Patienten mit CF und zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien gegen die mit CF-assoziierte Symptomatik (siehe auch Beschluss des G-BA zum Zusatznutzen von Ivacaftor bei Patienten mit G551D-Mutation vom 07. Februar 2013 [10]).

Die Behandlung mit Ivacaftor über 8 Wochen führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsam verbesserten Ernährungssituation im Sinne eines verbesserten BMI. Der Behandlungseffekt bezüglich des BMI mit Ivacaftor vs. Placebo betrug 0,69 ( $p < 0,0001$ ). Der Behandlungseffekt bezüglich des altersabhängigen z-Scores des BMI betrug 0,23 Punkte ( $p = 0,006$ ). Diese Effekte sind in beiden Fällen klinisch relevant (standardisiertes Effektmaß Hedges' g).

Gemäß der Ernährungsrichtlinien für Patienten mit CF sind diese ausgeprägten Unterschiede der nach Alter adjustierten Parameter für den Ernährungszustand klinisch wertvolle Ergebnisse. Bei Baseline zeigen die Patienten im Mittel einen alterstypischen BMI; dieser bleibt unter Placebo stabil, was darauf hindeutet, dass alle Patienten eine für Sie optimierte BSC erhalten haben. Unter Ivacaftor zeigen die Patienten hingegen relevante Zunahmen des BMI und z-Scores, was insbesondere bei Kindern darauf hinweist, dass Gedeihstörungen vermieden werden und somit die Langzeitprognose der Patienten verbessert wird. Entsprechend besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich des Ernährungszustandes. Ein noch ausgeprägterer Effekt auf den BMI ist bei längerer Behandlungsdauer als 8 Wochen wahrscheinlich, wie in Studie VX08-770-102 und VX08-770-103 in Anwendungsgebiet A gezeigt. Da es sich bei der dort untersuchten G551D-Mutation ebenfalls um eine Gating-Mutation handelte, sind die Ergebnisse übertragbar.

Schlussfolgernd lässt sich für die Daten zum BMI und z-Score ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Die mittlere Zunahme des BMI betrug in der Studie VX12-770-111 nach 24 Wochen (Langzeitdaten) gegenüber dem Ausgangswert 1,26 kg/m<sup>2</sup>; auch hier zeigte sich ein im Verlauf ein zunehmender Gewinn an Körpergewicht, der entsprechende Vergleichswert nach 8 Wochen betrug 0,75 kg/m<sup>2</sup> (Tabelle 4-115).

### ***Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen***

Bei diesem Parameter handelt es sich um das häufigste diagnostische Werkzeug für die CF, da dieser ein Maß für die Aktivität der betroffenen Transmembran-Chloridkanäle darstellt.

Der Effekt zugunsten von Ivacaftor liegt absolut bei statistisch signifikanten knapp -49,6 mmol/l. Dieser Effekt ist zudem klinisch relevant (standardisiertes Effektmaß Hedges' g).

Die Konzentration von Chloridionen im Schweiß diente als diagnostisches Werkzeug zur Ermittlung der CFTR-Funktion und erlaubt im Rahmen dieses Nutzendossiers die Feststellung, dass Ivacaftor die Funktion des CFTR-Proteins verbessert. Ivacaftor führte zu einer schnellen Reduktion der Konzentration von Chlorid im Schweiß. Diese Ergebnisse bestätigen die Modulationsfunktion von Ivacaftor auf das CFTR-Protein. Diese Tatsache spiegelt sich auch in der Verbesserung der Lungenfunktion wider.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Der unter Ivacaftor verbesserte Schweißchlorid-Wert der Patienten zeigte sich im Verlauf der zusätzlichen 16 Wochen (Langzeitdaten) der Studie VX12-770-111 stabil mit einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von -55,82 mmol/l nach 8 Wochen und -59,24 mmol/l nach 24 Wochen (Tabelle 4-115). Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 über 104 Wochen, die genauso wie die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen ebenfalls eine signifikante Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß (Tabelle 4-116).

***Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen***

In allen drei Fragebogen-Versionen des CFQ-R zeigt sich in der Domäne „Atmungssystem“ im Ivacaftor-Arm nach 8 Wochen eine Erhöhung der Punktzahl im Vergleich zum Studienbeginn, wohingegen die Punktzahl im Vergleichsarm auf einem ähnlichen Niveau verbleibt. Die aus dem Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM) geschätzten adjustierten Differenzen der Änderungen über alle Messpunkte in den drei Versionen des CFQ-R liegen zwischen 7,4 und 11,3 Punkten zugunsten von Ivacaftor. Die geschätzte adjustierte Differenz der Änderungen des gepoolten CFQ-R für Kinder zwischen 12-13 Jahren und für Jugendliche oder Erwachsene (N=29-30) von 9,9 Punkten ist statistisch signifikant ( $p=0,001$ ) und klinisch relevant (standardisiertes Effektmaß Hedges' g). Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor. In der Fragebogen-Version für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) (N=8) und der Version für Eltern/Erziehungsberechtigte (N=10), die zusätzlich für Kindern im Alter von bis zu 13 Jahren ausgefüllt wurde, ist die Änderung zugunsten von Ivacaftor nicht signifikant. Dies ist vermutlich der jeweiligen geringen Fallzahl geschuldet.

In der Fragebogen-Version des CFQ-R für Kinder zwischen 6-11 Jahren zeigt sich mit einer Responderate von 100 % im Ivacaftor-Arm ein deutlich höherer Anteil an Respondern (Responder-Definition: Zunahme um mindestens 4 Punkte) als im Placebo-Arm (100,0 % vs. 37,5 %). Der Unterschied ist bei einem relativen Risiko (RR) der Responderraten von knapp 2,7 und einer Risikodifferenz (RD) von 0,63 statistisch signifikant (RR:  $p=0,009$ ; RD:  $p=0,0003$ ). Auch die gepoolten Ergebnisse des CFQ-R für Kinder zwischen 12-13 Jahren und für Jugendliche oder Erwachsene zeigen einen deutlich höheren Anteil an Respondern im Ivacaftor-Arm als im Placebo-Arm (66,7 % vs. 27,6 %). Der Unterschied ist bei einer RD von 0,37 und Odds Ratio (OR) von 7,55 statistisch signifikant (RD:  $p=0,007$ ; OR:  $p=0,005$ ). Das RR ist mit 1,88 nicht statistisch signifikant ( $p=0,100$ ).

Diese Ergebnisse zeigen zusammenfassend, dass es sich insgesamt um eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo handelt. Da diese Domäne die Patienteneinschätzung der Lungenfunktion als ein Leitsymptom der CF-Erkrankung widerspiegelt, kommt diesem Ergebnis höchste Relevanz zu. Es zeigt unmittelbar an, wie der Patient (im Mittel) über 8 Wochen die Verbesserung der Lungenfunktion subjektiv erlebt und einschätzt. Es liegt damit eine gegenüber der zVT erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 (Tabelle 4-115) und die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 (Tabelle 4-116), die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, unterstützen die Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor.

### ***Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen***

Für vier der sieben nicht-respiratorischen Domänen der Fragebogen-Version für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) zeigt sich im Mittel eine Verbesserung zugunsten des Ivacaftor-Arms, allerdings ohne statistische Signifikanz. Zugunsten des Placebo-Arms zeigt sich ein numerischer Unterschied in den Domänen „Essstörungen“ und „gastrointestinale Symptome“, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

In der Fragebogen-Version für Eltern/Erziehungsberechtigte zeigen fünf von zehn Domänen im Mittel eine Verbesserung zugunsten des Ivacaftor-Arms. Eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Ivacaftor liegt in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ ( $p=0,049$ ) und in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ ( $p=0,032$ ) vor. Keine mittlere Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen zugunsten des Placebo-Arms ist statistisch signifikant.

Alle elf nicht-respiratorische Domänen der gepoolten Fragebogen-Versionen für Kinder und für Jugendliche oder Erwachsene zeigen im Mittel eine Verbesserung zugunsten des Ivacaftor-Arms. Dieses Ergebnis ist für die Domäne „Vitalität“ statistisch signifikant ( $p=0,004$ ) und für die Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ statistisch signifikant ( $p=0,004$ ) und klinisch relevant (standardisierten Effektmaß Hedges'  $g$ ).

### ***Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen***

Moderate UE (CTCAE  $\geq 2$ ) traten unter Ivacaftor über 8 Wochen signifikant weniger auf als unter Placebo ( $p=0,016$ ). Während für 11 Patienten des Ivacaftor-Arms (29,0 %) ein moderates UE gemeldet wurde, waren im Placebo-Arm 21 Patienten (56,8 %) von einem moderaten UE betroffen. Für das Auftreten von schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor. Lebensbedrohliche UE (CTCAE  $\geq 4/5$ ) wurden über die Beobachtungsperiode nicht gemeldet.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte Verringerung moderater Nebenwirkungen vor, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 und die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, verdeutlichen das gute Sicherheitsprofil von Ivacaftor bei einer Langzeitbehandlung (Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116).

### ***Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen***

UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden insgesamt für acht SOC und fünf PT gemeldet. Lediglich für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ liegt mit Ereignissen bei 23,7 % der Patienten unter Ivacaftor und 5,4 % der Patienten unter Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,026$ ) im Gruppenvergleich vor. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei diesen UE um jegliche UE handelt und nicht um SUE oder schwere UE ( $CTCAE \geq 3$ ). Dies wird damit begründet, dass die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ weder unter den SUE noch unter den schweren UE ( $CTCAE \geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, gelistet ist. Des Weiteren wurden unter Ivacaftor für diese SOC viele unterschiedliche PT mit jeweils wenigen Ereignissen gemeldet („Fieber“ drei Patienten (7,9 %), „Fatigue“ zwei Patienten (5,3 %), „Brustkorbschmerz“ ein Patient (2,6 %), „Leistungsfähigkeit erniedrigt“ ein Patient (2,6 %), „Unwohlsein“ ein Patient (2,6 %) und „Reaktion am Ort eines Medizinprodukts“ ein Patient (2,6 %)). Keines der gemeldeten UE führte zum Therapieabbruch und ein kausaler Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation war unwahrscheinlich oder es bestand kein Zusammenhang [12].

Bei Betrachtung aller Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit wird in der Gesamtschau bei einer Behandlung mit Ivacaftor daher nicht von einem erhöhten Schadenspotenzial ausgegangen.

### ***Weitere Endpunkte***

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder höheren Schaden. Hierbei ist positiv hervorzuheben, dass bei Behandlung mit Ivacaftor auch keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwerere Nebenwirkungen beobachtet wurden. Teil 2 der Studie VX12-770-111 unterstützt diese Ergebnisse. Auch hier zeigten sich keine erhöhten Nebenwirkungsraten. Desweiteren unterstützen auch die Daten der Langzeitstudie VX12-770-112 diese Ergebnisse. Kein Patient brach die Therapie mit Ivacaftor in der Langzeitstudie ab, sechs Patienten erfuhren ein SUE.

### ***Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens***

Auf Basis der zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit, hinsichtlich derer bei Behandlung mit Ivacaftor in den genannten Endpunkten beträchtliche Zusatznutzenbelege resultierten, wird der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen BSC im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als **beträchtlich** eingestuft.

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX12-770-111 wird die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Mindestens 74 % der in Studie VX12-770-111 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch weitere Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Studie VX12-770-111 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung dieses Anwendungsgebietes hatte der G-BA Ivacaftor einen Zusatznutzen attestiert (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133) [2].

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

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

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## 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.*

### Fragestellung

Das hier vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf Basis der Zulassungsstudie (VX12-770-111) im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit BSC als zVT. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, den Nutzen und den Zusatznutzen für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) gegenüber BSC zur Behandlung von Patienten mit CF gemäß § 35a SGB V zu bewerten. Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden.

Die Fragestellung dieses Anwendungsgebietes beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikation von Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Der Nachweis wird auf Basis einer RCT (VX12-770-111) durchgeführt. Supportiv werden Langzeitdaten der Studie VX08-770-111 und der Rollover-Studie VX12-770-112 im Abschnitt 4.4.2 dargestellt, die die Ergebnisse der RCT VX12-770-111 stützen. Die Langzeitdaten der Studie VX08-770-111 und der Studie VX12-770-112 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

### **Patientenpopulation**

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur:

- Behandlung von Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [3].
- Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt [3].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, betrachtet.

Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen, werden in Anwendungsgebiet A und Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, werden in Anwendungsgebiet D separat betrachtet.

### **Interventionen und Vergleichstherapie**

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor in einer Dosis von zweimal täglich 150 mg (q12h). Das Präparat wird als Filmtablette unzerkaut oral eingenommen.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren, bei denen eine der Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im CFTR-Gen vorliegt, ermöglichten. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [4, 5] und Tezacaftor/Ivacaftor [6] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen.

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als BSC, welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und ausschließlich eine Linderung der mit CF-assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben.

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 26. Juni 2019 zu Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung der CF BSC als zVT festgelegt [7], daher wird im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

### **Endpunkte**

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen RCT (VX12-770-111) erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

#### ***Mortalität:***

- Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen  
Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Studie VX12-770-111 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen.
- Surrogatparameter: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen (siehe Abschnitt 4.5.4)

#### ***Morbidität***

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 8 Wochen
- Veränderung des BMI (absolut, z-Score) über 8 Wochen
- Exazerbationen:
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

- Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen

**Lebensqualität:**

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen

**Sicherheit/Verträglichkeit:**

- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen

**Studientypen**

Es wurde eine RCT (VX12-770-111) eingeschlossen.

#### 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.*

Der Nutzen und Zusatznutzen von Ivacaftor wird anhand der Studien bewertet, welche die in der folgenden Tabelle definierten Kriterien erfüllten (Tabelle 4-4). Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Patienten mit CF im Alter von < 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R oder Patienten mit CF ohne eine der zuvor genannten Gating-Mutationen	1
Intervention	Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC bei CF	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	RCT	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 8 Wochen	6	kürzer als 8 Wochen	6

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Studienstatus	Studie abgeschlossen <sup>a</sup>	7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	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
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse vorliegen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

## **Begründung der einzelnen Kriterien**

### ***Patientenpopulation***

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d. h. der Population der zugelassenen Indikation des zu bewertenden Arzneimittels. Die relevante Indikationserweiterung von Ivacaftor betraf Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der nachfolgend definierten Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen. Gemäß der Zulassung von Ivacaftor ist die Behandlung bei Patienten mit folgenden CFTR-Gating-Mutationen indiziert: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Das Behandlungsregime erfordert die täglich zweimalige orale Einnahme von 150 mg Ivacaftor [3]. Aufgrund der Tatsache, dass die CF mit diesen Kriterien in Deutschland lediglich sehr wenige Patienten betrifft (siehe Modul 3B), wurden keine Anforderungen an eine Minimalfallzahl gestellt und auch Studien mit wenigen Patienten eingeschlossen.

### ***Intervention***

Die Intervention gibt den Zulassungsstatus und den bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels wieder. Demnach soll Ivacaftor 150 mg zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden (q12h) eingenommen werden.

### ***Vergleichstherapie***

Für die Behandlung der CF standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung neben Ivacaftor als ursächliche Therapie ausschließlich Therapieansätze zur Symptomlinderung zur Verfügung. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [4, 5] und Tezacaftor/Ivacaftor [6] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachteten Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen.

In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studie sollten Patienten ihre bestehenden symptomatischen Therapien zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor weiterführen. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten [8]. Daher bildet der Placebo-Studienarm die klinische Versorgungspraxis der BSC ab und eignet sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor.

Für die Ergebnisdarstellungen in Modul 4 wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie benannt (IVA und PLA). Es wird darauf verzichtet, jedes Mal zu erwähnen, dass beide Therapien (IVA und PLA) jeweils zusätzlich zur vorbestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurden. Daraus ergibt sich, dass immer dann, wenn vom Vergleich Ivacaftor vs. Placebo die Rede ist, der Vergleich bzw. Effekt im Sinne des Zusatznutzens dargestellt ist.

### ***Endpunkte***

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

### ***Studientyp***

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

Des Weiteren werden abgeschlossene Studien oder laufende Studien, die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in die Bewertung eingeschlossen.

In den Studien zur Erstzulassung von Ivacaftor (VX08-770-102 und VX08-770-103) wurden die Patienten mit der G551D-Gating-Mutation über einen Zeitraum von 48 Wochen mit Ivacaftor und Placebo behandelt [13, 14]. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass bereits bei der ersten Messung nach Behandlungsbeginn (nach zwei Wochen) für die Parameter Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%), Körpergewicht (BMI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ivacaftor bestanden. So entfaltet sich die Wirkung von Ivacaftor auf das FEV<sub>1</sub>% in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 nach zwei bis acht Wochen und besteht mit konstanter Ausprägung für mindestens 48 Wochen. Auch in der Studie VX12-770-111 zur Zulassungserweiterung von Ivacaftor tritt die Wirkung von Ivacaftor nach zwei Wochen ein und entwickelt sich bis Woche 8 in vergleichbarer Weise [12].

Die hier betrachteten Gating-Mutationen des CFTR-Gens sind bezüglich Ihrer pathophysiologischen und klinischen Konsequenzen vergleichbar [15].

Auch Ergebnisse aus in vitro-Untersuchungen legen nahe, Gating-Mutationen des CFTR-Gens als gemeinsame Klasse zu verstehen, da sämtliche untersuchten Gating-Mutationstypen (G178R, G551D, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, S549N, S549R und G1349D) ähnliche funktionelle Eigenschaften aufweisen, inklusive des Defekts am Chloridkanal, welcher der Symptomatik der CF zugrunde liegt [16, 17]. Der Transport von Chloridionen wird mithilfe von Ivacaftor für die dargestellten Gating-Mutationen auf mehr als das 10-Fache des Baseline-Werts erhöht. Die Wirksamkeit auf die nicht-G551D-Gating-Mutationen entspricht dabei mindestens derjenigen der G551D-Gating-Mutation, bei der der G-BA in einem früheren Verfahren ebenfalls einen Zusatznutzen festgestellt hat (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034 [10] und Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133 [2]).

Daher sind auch für Patienten mit den zugelassenen nicht-G551D-Gating-Mutationen sehr ähnliche klinische Ergebnisse zu erwarten, sodass auch für diese von einer deutlichen und klinisch relevanten dauerhaften Wirksamkeit der Behandlung mit Ivacaftor auszugehen ist. Aus diesem Grund wird eine Studiendauer von 8 Wochen für die Studie VX12-770-111 an Patienten mit einer der zugelassenen nicht-G551D-Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen als ausreichend betrachtet. Die Angemessenheit dieser Studienlänge wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung durch die EMA und auf Ebene des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) hinreichend diskutiert [18-20].

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.

### 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.*

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde am 04.06.2019 eine systematische bibliographische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Clinical Trials (Cochrane) durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-4). In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Die Suchstrategie wurde nach Indikation, Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst und hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert.

### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 04.06.2019). Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B hinterlegt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die aus der systematischen bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifizierten Treffer, wurden unabhängig von zwei Reviewern unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4 auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als „nicht relevant“ zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Reviewer wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen.

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden, ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der RCT (VX12-770-111) erfolgt entsprechend der Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (Flow-Charts) beschrieben.

---

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

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

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

#### 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) für die Studie VX12-770-111 werden anhand demographischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast, die jeweils zu Studienbeginn (Baseline) erhoben wurden, beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Alter
- Region
- Genotyp der vorliegenden CFTR-Gating-Mutation
- FEV<sub>1</sub>%
- Körpergröße (absolut [cm], altersabhängiger z-Score)
- Körpergewicht (absolut [kg], altersabhängiger z-Score)
- BMI (absolut [kg/m<sup>2</sup>], altersabhängiger z-Score)
- Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l]
- Vollständige Anamnese der mit CF-assoziierten Symptomatik (bei ≥ 15 % der Patienten bestehende Symptome und Erkrankungen)

- Begleitmedikationen (erfasst wurden alle von  $\geq 15$  % der Probanden eingenommenen Medikamente)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie analysiert und im vorliegenden Nutzendossier ausgewertet:

#### ***Mortalität***

##### *Mortalität*

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen während der Studienteilnahme wird pro Studienarm dargestellt. Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Studie VX11-770-111 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen.

Des Weiteren kommt im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung der Veränderung der Lungenfunktion zusätzlich zu ihrem Beitrag als Parameter für Morbidität auch die Rolle als Surrogat für die Mortalität zu (siehe Abschnitt 4.5.4).

#### ***Morbidität***

##### *Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen*

Der FEV<sub>1</sub>% beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [21]. 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). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung in der Indikation CF (bezogen auf eine andere Mutation im CFTR-Gen) FEV<sub>1</sub>% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [22].

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX12-770-111 erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV<sub>1</sub>% über 8 Wochen. Des Weiteren werden Responderanalysen für die absoluten Verbesserungen berichtet. Hierzu werden die Ergebnisse mittels drei verschiedener Schwellenwerte dargestellt (absolute verbesserung um 5 %, 7,5 % und 10 %).

#### **Operationalisierung:**

Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV<sub>1</sub>) erfolgte an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.

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

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

Im Studienverlauf der Studie VX12-770-111, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrische Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:

- In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Einnahme der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Einnahme der Bronchodilatoren durchgeführt werden
- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Einnahme seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben
- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 oder in Woche 12 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollten die spirometrischen Untersuchungen für die betreffende Visite sowie sämtliche nachfolgenden spirometrischen Untersuchungen bis zur Verlaufskontrollvisite nach der Bronchodilatation durchgeführt werden
- Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation festgehalten als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt

Die Erhebung des FEV<sub>1</sub> erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society Guidelines [23]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV<sub>1</sub> erfolgte für männliche Patienten  $\geq 18$  Jahre sowie weibliche Patienten  $\geq 16$  Jahre nach Hankinson und für jüngere Patienten nach Wang [24, 25]. Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV<sub>1</sub>% bezeichnet.

Die primäre Analyse erfolgt sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV<sub>1</sub>% mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% adjustiert.

#### *Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen*

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA [21]. Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung in der Indikation CF (bezogen auf eine andere Mutation im CFTR-Gen) den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [22].

#### Operationalisierung:

Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Messung des Körpergewichts vor der Einnahme der Studienmedikation. Die Körpergröße wurde bei Patienten im Alter von  $\geq 21$  Jahren zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten  $< 21$  Jahre wurde die Körpergröße im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 jeweils dreimal bestimmt.

Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

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

Die z-Scores für BMI und Körpergewicht sind geschlechts- und altersadjustiert und werden für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des National Center for Health Statistics (NCHS) berechnet:

[http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm).

Die jeweiligen z-Scores der individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung (Standard Deviation; SD). Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [26].

Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt (Veränderungsrate) der Änderungen des BMI bzw. des BMI z-Scores über den Studienverlauf von 8 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten von BMI bzw. BMI z-Score adjustiert.

*Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen, darunter:*

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

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

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [27-30]. Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Durchschnittlich treten bei Patienten mit einem 30 %-igen FEV<sub>1</sub>% jährlich mehr als zwei pulmonale Exazerbationen, während Patienten mit FEV<sub>1</sub>% zwischen 50 – 80 % etwa eine Exazerbation im Jahr erleiden (diese Angaben wurden bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ermittelt, gelten aber weitgehend analog bei CF) [31]. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden [28]. Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [32]. Pulmonale Exazerbationen sind somit ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt [2, 32-35]. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen bereits als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [22].

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

- 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 Veränderungen

#### *Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen*

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h. der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, welches zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [36]. Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von < 30 mmol/l als normal betrachtet werden [37]. Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

#### Operationalisierung:

Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor, Logan UT). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von  $\pm 2$  Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1 (Behandlungsphase 1), in Woche 12 (Behandlungsphase 2) und Woche 20 (offene Studienphase), an dem die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte. Zur Visite an Tag 1 und in Woche 12 konnte die Bestimmung der Chloridkonzentration am Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation der jeweiligen Studienphasen erfolgen.

Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über den Studienverlauf von 8 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo beruht auf einem adjustierten MMRM mit den Faktoren Behandlung, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) und Behandlung $\times$ Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt und zudem adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten von Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.

### **Lebensqualität**

Folgende Endpunkte zur Lebensqualität werden dargestellt:

- *Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen*
- *Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen*
- *Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen*

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen [38, 39]. Auch die Fähigkeit zu arbeiten, die Schule zu besuchen und die Verwirklichung von Lebenszielen werden von der CF beeinträchtigt [40, 41]. Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar [42].

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst [42, 43]. 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 [44]. Der Fragebogen CFQ-R ist ein für die CF spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidenden Patienten und wird in Studien über CF und über Medikamente zur Behandlung der CF eingesetzt [45-49].

Eine Differenz von mindestens vier Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R wird in der Literatur als minimale klinische relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference; MCID) betrachtet [50]. Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt für die Zulassung durch Regulationsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung [43, 44, 51, 52].

Der CFQ-R besteht, abhängig von der entsprechenden Version, insgesamt aus acht bis zwölf Domänen, die im Rahmen der Ergebnisdarstellung in Form von Mittelwertsdifferenzen und Responderanalysen dargestellt werden: bis zu neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung und Schule) sowie bis zu drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome).

#### Operationalisierung:

Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 in ihrer Muttersprache ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.

Bei Patienten im Alter zwischen 6 – 11 Jahren wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder zwischen 6 – 11 Jahren“ (Interviewer-Format) vom Prüfarzt oder dessen Vertretung ausgefüllt und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 12. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete.

Patienten, die an Tag -14 12 oder 13 Jahre alt waren, füllten den „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ eigenständig aus, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 14. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete.

Patienten, die an Tag -14  $\geq$  14 Jahre alt waren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.

Anhand der Fragebögen werden Daten zur Lebensqualität, Schule, Arbeit und alltäglichen Aktivitäten, mit CF-assoziierte Beschwerden und Symptome sowie demografische Informationen erhoben. Im Studienhandbuch wurden Kopien der englischen Versionen des CFQ-R hinterlegt. Den teilnehmenden, nicht englischsprachigen Studienzentren wurden validierte deutsche und französische Sprachversionen des CFQ-R zur Verfügung gestellt.

Die Fragen im CFQ-R waren auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (z. B. immer/oft/manchmal/nie). Die einzelnen Fragen werden zu einer Domänen-Punktzahl zusammengefasst und auf einen Wert zwischen 0 und 100 Punkten quantifiziert. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik. Es wird für den CFQ-R keine Gesamtpunktzahl berechnet, die einzelnen Domänen weisen voneinander getrennte Veränderungen der Lebensqualität aus.

Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt pro Domäne mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase und Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) (sowie für den "Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte" Behandlung×Studienzeitpunkt) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen "Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren"), FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores.

In der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird eine Differenz von mindestens vier Punkten als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert [50]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens vier Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.

### ***Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit***

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- *Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten*
- *Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren*
- *Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen*

### **Operationalisierung:**

Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.

Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.

Diese Zusammenfassungen wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 15.1, nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert und als Häufigkeiten und Patientenanteile (d. h. Anteil an Patienten mit einem Ereignis) aufgelistet. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste / höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.

Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:

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

Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht zu den SUE gezählt, da sie separat im Endpunkt „Mortalität“ berichtet werden (siehe hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).

Die Schwere jeglicher UE und SUE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mit Hilfe der CTCAE Version 4.0 des National Cancer Institute (NCI) vorgenommen (Tabelle 4-5). UE von Grad 4 und 5 wurden als lebensbedrohlich zusammengefasst. In Anbetracht der Schwere eines UE in pädiatrischen Patienten, sollte der Prüfarzt beachten, dass sich die klinischen Laborparameter von denen im CTCAE unterscheiden können.

Tabelle 4-5: Klassifizierung der Schwere der UE

Klassifikation	Definition
Mild (Grad 1)	Leichtes Gefühl des Unwohlseins, welches die regulären Aktivitäten nicht beeinträchtigt
Moderat (Grad 2)	Moderates Gefühl des Unwohlseins, welches maßgeblich die regulären Aktivitäten beeinträchtigt
Schwer (Grad 3)	Erhebliches Gefühl des Unwohlseins, welches die regulären Aktivitäten verhindert
Lebensbedrohlich (Grad 4)	Jegliche unerwünschte Erfahrungen mit dem Arzneimitteln, welches den Patienten aus der Sicht des Prüfarztes unmittelbar dem Risiko ausgesetzt zu sterben

Im vorliegenden Dossier werden alle UE nach Schwergrad (CTCAE  $\geq 2$ ,  $\geq 3$  und  $\geq 4/5$ ) dargestellt. Auf eine Darstellung der UE mit CTCAE  $\geq 1$  wird verzichtet, da diese Analyse alle Patienten mit jeglichem UE umfasst und diese Daten bereits unter dem Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.14).

Der Prüfarzt bewertet außerdem, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines UE und der Studienmedikation besteht. Hierfür wurde die in Tabelle 4-6 dargestellte Klassifizierung herangezogen.

Tabelle 4-6: Klassifizierung für den kausalen Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation

Klassifikation	Definition
Zusammenhang besteht	Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der Studienmedikation, es gibt einen nachvollziehbaren Mechanismus für den Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation und andere Gründe als die Studienmedikation wurden ausgeschlossen und/oder das Ereignis trat nach erneuter Verabreichung der Studienmedikation wieder auf.
Zusammenhang besteht möglicherweise	Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der Studienmedikation und es gibt einen nachvollziehbaren Mechanismus für den Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation, allerdings könnte es auch andere Ursachen geben, wie die Charakteristika des klinischen Status des Patienten oder der Grunderkrankung.
Zusammenhang unwahrscheinlich	Es ist unwahrscheinlich, dass ein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Studienmedikation besteht. Es ist wahrscheinlich, dass ein Zusammenhang zu anderen Faktoren als der Studienmedikation besteht.
kein Zusammenhang	Das Ereignis steht im Zusammenhang mit einer Ursache anders als die Studienmedikation (die andere Ursache muss nicht dokumentiert werden).

Im vorliegenden Dossier werden UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dargestellt. Der Endpunkt umfasst alle UE, für die der Prüfarzt einen Zusammenhang oder einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation hergestellt hat (Tabelle 4-6).

Für alle Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit werden Gesamtraten berichtet. Des Weiteren erfolgt für UE, SUE und UE differenziert nach Schweregrad eine Detaildarstellung nach SOC und PT jeweils nach den folgenden Kriterien:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Für UE, die zum Therapieabbruch führten, werden die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt.

Es werden alle Ereignisse des Safety Sets berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 8 Wochen aufgetreten sind. Das Safety Set ist mit der Full Analysis Set (FAS) identisch.

### **Dargestellte Effektschätzer**

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das RR inklusive des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) und des p-Werts berichtet. Zudem wird das OR sowie die RD (inkl. 95 %-KI 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 ausgewertet.

Für die Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD der binären Wirksamkeitsendpunkte wurde das Generalized Linear Mixed Model (GLIM) oder Generalized Estimating Equation (GEE)-Modell bzw. die Mantel-Haenszel-Methode mit Berechnung der RD mittels Vierfeldertafel verwendet. Die Angaben zur verwendeten Adjustierung erfolgen in den Operationalisierungstabellen des jeweiligen Endpunktes.

Die Berechnung des Effektschätzers für binäre Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95 %-KI) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche Endpunkte die Ergebnisse anstatt der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95 %-KI) als Schätzer für die Effektstärke (Effect Size) dargestellt. Ein Effekt gilt gemäß der IQWiG-Methodik [53] als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels MMRM unter Verwendung der absoluten Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable ausgewertet. Eine Adjustierung erfolgt mittels einer „UN@CS Covariance Matrix“.

Die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen wird als Rate Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) angegeben. Die Berechnung der Rate Ratio erfolgt mittels GEE-Modell, sofern in allen Studienarmen jeweils mindestens fünf Ereignisse aufgetreten waren: Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter und log(Studienzeit) als „Offset“.

Für Endpunkte, die über die Zeit mittels Time-to-Event Analysen ausgewertet werden, werden als Effektschätzer Hazard Ratios (HR) mit 95 %-KI und p-Werten berichtet, sofern in allen Studienarmen jeweils mindestens fünf Ereignisse aufgetreten waren. Die Berechnung des HR erfolgte für die Zeit bis zum ersten Ereignis sowie für zensierte Beobachtungen mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell: Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär 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<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

---

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

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

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

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

Das vorliegende Nutzendossier basiert auf den Daten einer einzelnen Studie, daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

Für den primären Studienendpunkt, die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen, wurden zusätzlich zur primären Auswertung mittels MMRM weitere Analysemethoden angewendet, deren Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2 berichtet werden:

- Unterschiedliche Varianz-Kovarianz-Matrizen im MMRM-Modell: Ein autoregressives Modell erster Ordnung [AR(1)] wurde für das ansonsten unveränderte Modell der primären Analyse implementiert, falls keine Konvergenzprobleme in der primären Analyse auftraten.
- Nichtparametrische Analyse: Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte Stichproben bezüglich der Veränderung relativ zum Ausgangswert in Woche 8 in jeder Behandlungsphase. Falls notwendig (z. B. bei schweren Verletzungen der Annahmen für das Modell der primären Analyse) wurde diese als die primäre Analyse betrachtet.
- Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance; ANCOVA): ANCOVA bezüglich der Veränderung der FEV<sub>1</sub>% relativ zum Ausgangswert in Woche 8 in jeder Behandlungsphase als abhängige Variable, mit der Behandlung als Haupteffekt mit Adjustierung nach kontinuierlichen Werten für das Alter und FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn.

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Auswirkung fehlender Messwerte der Wirksamkeitsparameter auf den anhand des MMRM geschätzten Behandlungseffekt zu untersuchen:

- Last observation carried forward (LOCF)-basierte MMRM-Analyse: Fehlende Messwerte wurden mit den letzten nicht fehlenden FEV<sub>1</sub>%-Beobachtungen derselben Studienphase ersetzt, und die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.

- MMRM-Analyse basierend auf der Annahme des schlimmsten Falles: Fehlende Messwerte wurden mit den kleinsten nicht fehlenden FEV<sub>1</sub>%-Beobachtungen derselben Studienphase ersetzt, und die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.
- MMRM-Analyse mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe: Es wurden für sämtliche Patienten, welche die Behandlung vor dem Ende der Analysephase aus einem der nachfolgenden Gründe abbrachen, die kleinsten nicht fehlenden FEV<sub>1</sub>%-Beobachtungen eingesetzt: UE, Nichteinhaltung der Studienprozedere, Todesfall, Entscheidung des Arztes oder Notwendigkeit der Behandlung mit einer untersagten Medikation. Für sämtliche anderen Patienten mit fehlenden Messwerten wurde die LOCF-Methode zur Imputation fehlender Daten verwendet. Die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.

#### 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.*

Es werden innerhalb der Zielpopulation Subgruppenanalysen für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen
- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 8 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 8 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV1%) über 8 Wochen
- Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen

- Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen

Für die Endpunkte

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen, lebensbedrohliche UE (CTCAE  $\geq$  4/5)

konnten für die Patienten keine Ereignisse berichtet werden, sodass keine Subgruppenanalysen berechnet werden können. Für die Fragebogen-Version des CFQ-R für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese gemäß IQWiG-Methoden 5.0 regelhaft nur dann durchgeführt werden müssen, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [53] .

In der Studie VX12-770-111 wurden folgende Merkmale zur Definition der Subgruppen verwendet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)
- FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 70 % vs. 70 bis 90 % vs. > 90 %)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa)
- Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja vs. nein)
- Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. ≥ 5 %)

Diese Subgruppenanalysen waren mit wenigen Ausnahmen a priori im Statistischen Analyseplan (SAP) für die primären und sekundären Endpunkte sowie für die UE festgelegt. Die „Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ war nur für die sekundären Endpunkte a priori festgelegt sowie der „Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja vs. nein)“ für die primären und sekundären Endpunkte. Erforderliche Nach-Analysen für a priori nicht festgelegte Endpunkte wurden post hoc im Rahmen der Erstellung dieser Nutzenbewertung berechnet.

Für die Subgruppenanalyse nach Alter wurden die Trennpunkte < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre festgelegt. Für die gepoolten Fragebogen-Versionen „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ und „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ wurden, aufgrund eines Alters der eingeschlossenen Patienten von ≥ 12 Jahren, die Trennpunkte davon abweichend gewählt (12-17 Jahre vs. ≥ 18 Jahre). Der Schweregrad der Erkrankung wird durch das Subgruppenmerkmal „FEV<sub>1</sub>% bei Baseline“ adäquat abgebildet.

Die getrennte Darstellung der Ergebnisse nach Region entspricht einer länderspezifischen Darstellung, da die eingeschlossene Studie ausschließlich in Belgien, Frankreich und den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America; USA) durchgeführt wurde. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren hingegen wird aus statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet.

Das Merkmal „Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für die Endpunkte

- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen

nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkte inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt.

Gemäß einer Anfrage des CHMP nach weiterführenden Informationen, wurden zusätzliche ad hoc-Analysen durchgeführt, um Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen nach Art der vorliegenden CFTR-Mutation zu bestimmen. Da die Studie statistisch nicht darauf ausgelegt war, zu einzelnen Genotypen aussagekräftige Ergebnisse zu liefern, und es sich bei diesen nicht um a priori geplante Analysen handelt, werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht diskutiert.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Dabei wird ein p-Wert  $< 0,05$  als ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation bewertet [53]. Dennoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Um die Rate der „falsch positiven“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können, müsste bei solchen post hoc Analysen eine geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen werden. Eine solche Adjustierung wurde in diesem Nutzendossier allerdings nicht angewandt, da die IQWiG-Methodik ein solches Vorgehen nicht vorsieht [53]. Jedoch ist zu beachten, dass durch das erhöhte Fehlerrisiko 1. Art die Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte kritisch bewertet werden muss.

Bei einem Beleg für Effektmodifikation erfolgen die Darstellung und die Interpretation der Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens auf Subgruppenniveau (Abschnitt 4.3.1.3.20).

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methoden regelhaft nur dann durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [53].

Gemäß Tragender Gründe werden die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19; [54]).

Die Durchführung von Meta-Analysen auf Subgruppenniveau kommt aufgrund des Vorhandenseins lediglich einer für die Nutzenbewertung relevanten Studie nicht in Betracht.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

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<sup>12</sup>.

---

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

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

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

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

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

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

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

Es wurden keine Studien identifiziert, die sich für einen indirekten Vergleich geeignet hätten. Zudem ermöglichten das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX12-770-111, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor plus BSC und der zVT (BSC).

### 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
VX06-770-101	ja	ja	abgeschlossen	<u>Teil 1:</u> 28 Tage mit 7-28-tägiger Washout-Phase <u>Teil 2:</u> 28 Tage	<u>Teil 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ivacaftor 25 mg oder 75 mg für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Ivacaftor 75 mg oder 25 mg für 14 Tage</li> <li>Ivacaftor 75 mg oder 150 mg für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Ivacaftor 150 mg oder 75 mg für 14 Tage oder</li> <li>Placebo für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Placebo für 14 Tage</li> </ul> <u>Teil 2:</u> Ivacaftor 150 mg, 250 mg oder Placebo für 28 Tage Die Tagesgesamtdosen wurden auf zwei Einzeldosen (q12h) aufgeteilt.
VX08-770-102	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Ivacaftor 150 mg q12h, Placebo q12h
VX08-770-103	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	<u>Teil A:</u> Ivacaftor 100 mg (Einzeldosis) <u>Teil B:</u> Ivacaftor 150 mg q12h, Placebo q12h
VX08-770-104	ja	ja	Teil A: abgeschlossen Teil B: abgebrochen	<u>Teil A:</u> 16 Wochen <u>Teil B:</u> 96 Wochen	Ivacaftor 150 mg oder Placebo q12h
VX10-770-106	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	2x täglich Ivacaftor 150 mg oder Placebo
VX11-770-110	ja	ja	abgebrochen <sup>a</sup>	24 Wochen	Ivacaftor 150 mg q12h, Placebo q12h

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX12-770-111	ja	ja	abgeschlossen	<u>Teil 1:</u> 20 Wochen <u>Teil 2:</u> 16 Wochen	<u>Teil 1:</u> <u>Studiensequenz 1:</u> Ivacaftor 150 mg q12h → Washout → Placebo q12h <u>Studiensequenz 2:</u> Placebo q12h → Washout → Ivacaftor 150 mg q12h <u>Teil 2:</u> Ivacaftor 150 mg q12h (Open-label)
VX12-770-113	ja	ja	abgeschlossen	Crossover-Phase: 4 Wochen Behandlung 4 Wochen Washout-Phase Open-label Phase: 8 Wochen	Ivacaftor 150 mg oder Placebo q12h
VX14-661-108	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen 8 Wochen Behandlung 8 Wochen Washout-Phase 8 Wochen Behandlung	Tezacaftor 100 mg qd/Ivacaftor 150 mg q12h Ivacaftor 150 mg q12h Placebo
VX15-770-123	ja	ja	abgebrochen	<u>Behandlungsphase 1:</u> 8 Wochen <u>Behandlungsphase 2:</u> 8 Wochen <u>Open-label Phase:</u> 120 Wochen	<u>Behandlungsphasen:</u> Ivacaftor 50 mg oder 75 mg (Granulat) oder Placebo q12h <u>Open-label Phase:</u> Ivacaftor 50 mg oder 75 mg q12h als Granulat oder Ivacaftor 150 mg q12h als Filmtablette

a: Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen, die die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [55].

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*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.*

Stand der Informationen: 04.06.2019

*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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
VX11-770-101	andere Population
VX11-770-102	andere Population
VX11-770-103	andere Population
VX11-770-104	andere Population
VX11-770-106	andere Population
VX11-770-108	andere Population
VX11-770-110	andere Population
VX11-770-113	andere Population
VX15-770-123	andere Population
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### **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-B.*

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

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

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

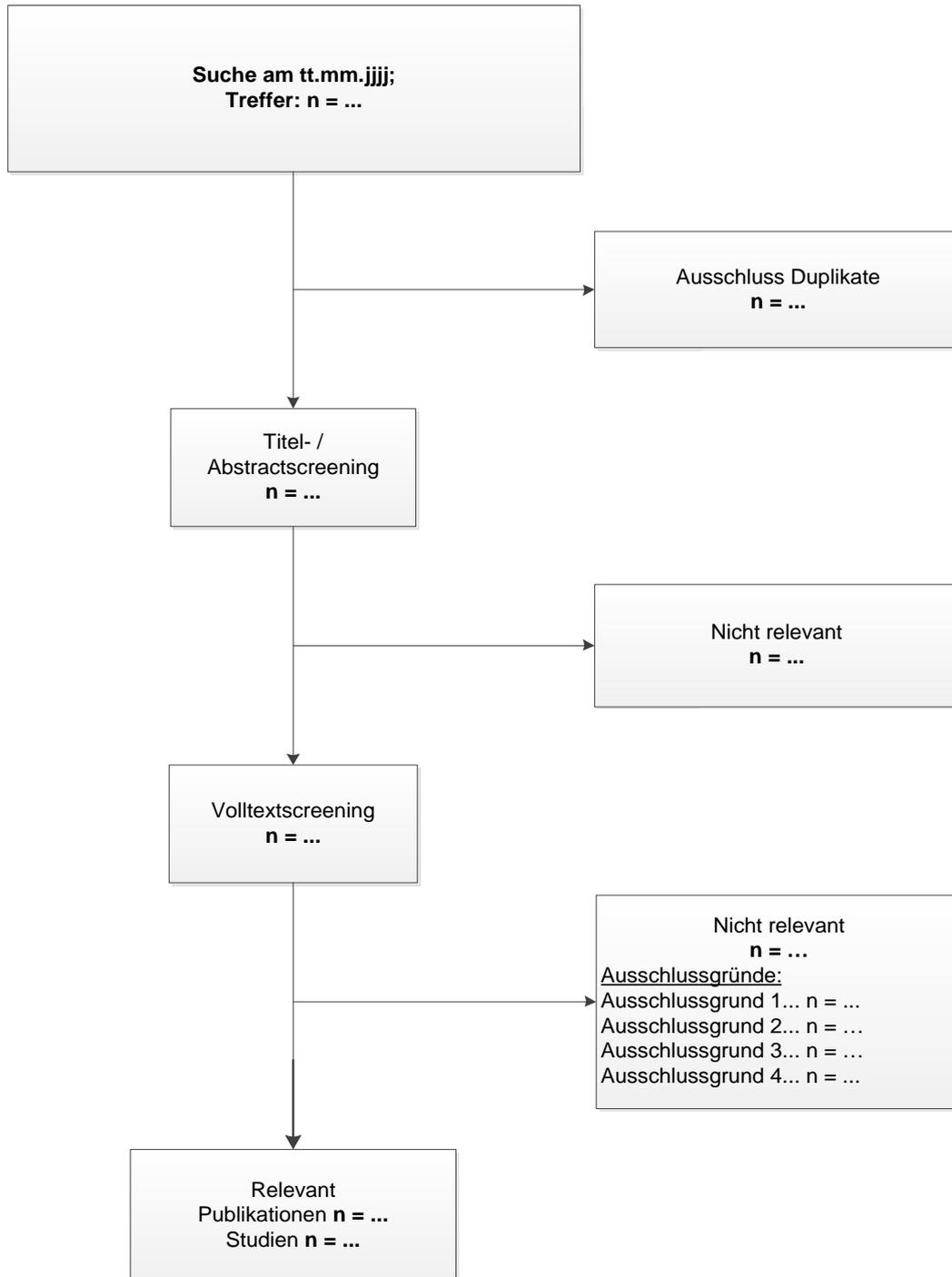


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

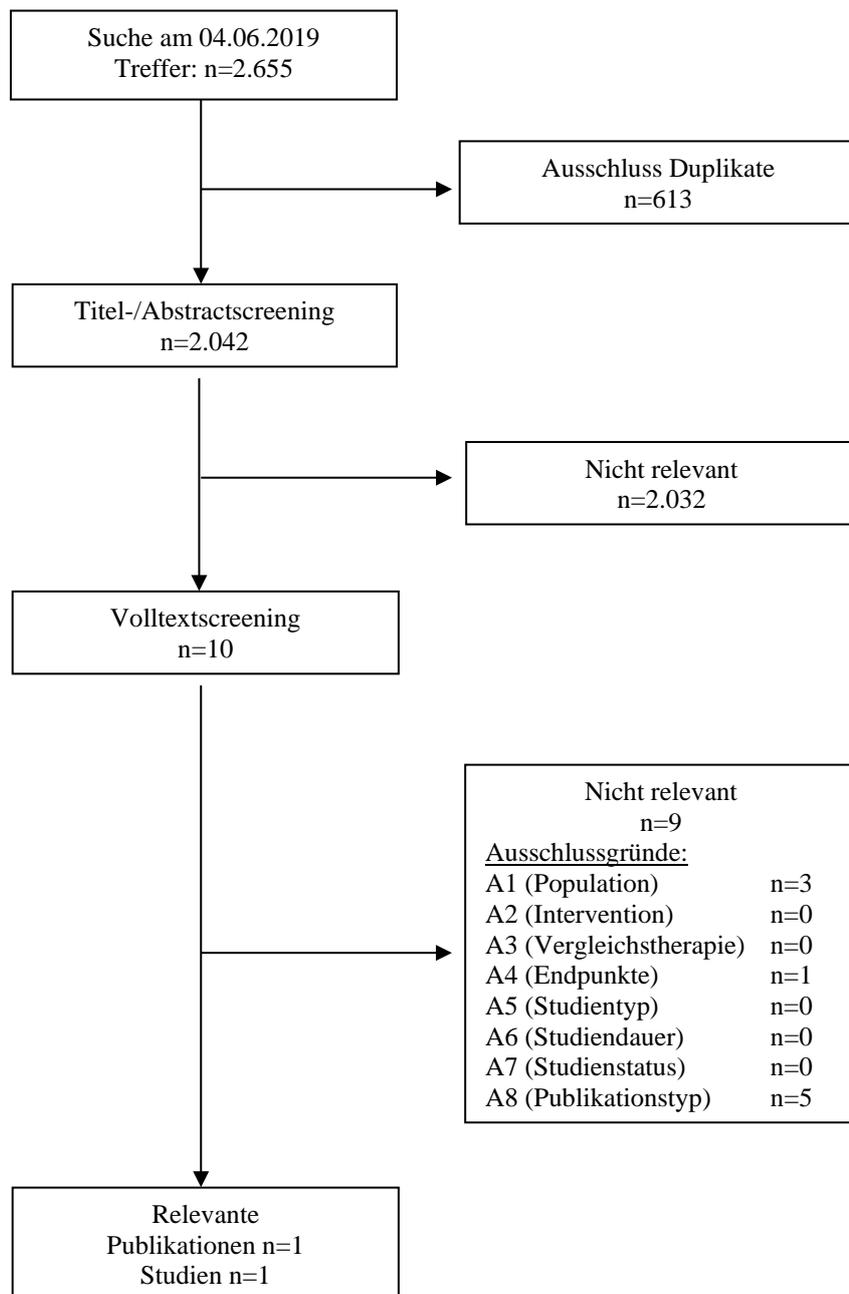


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche fand am 04.06.2019 statt und erzielte insgesamt 2.655 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ( $n = 613$ ) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 2.042 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Es wurde eine Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

#### 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
VX12-770-111	<b>ClinicalTrials.gov:</b> [NCT01614470 [56]] <b>EU-CTR:</b> [2012-000388-26 [57]] <b>WHO:</b> [EUCTR2012-000388-26-BE [58]]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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.

Stand der Information: 04.06.2019

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

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
VX12-770-111	ja	ja	nein	ja [12]	ja [56-58]	ja [59]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

### **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.*

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX12-770-111	Phase-III, zweiteilige, randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie mit anschließender offener Behandlungsphase	Patienten mit CF im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	39 randomisierte Patienten: Behandlungssequenz 1 (n = 20): Ivacaftor 150 mg q12h – Washout – Placebo jeweils zusätzlich zu BSC Behandlungssequenz 2 (n = 19): Placebo – Washout – Ivacaftor 150 mg q12h jeweils zusätzlich zu BSC	Screening: 3 Wochen Run-in: 2 Wochen Teil 1: <u>Behandlungsphase 1:</u> 8 Wochen Washout-Phase: 4-8 Wochen <u>Behandlungsphase 2:</u> 8 Wochen Teil 2: <u>Offene Behandlungsphase:</u> 16 Wochen Verlaufskontrollphase: 4 Wochen	Belgien, Frankreich, USA 07/2012 –10/2013	<u>primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV <sub>1</sub> % <u>weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten, Anzahl der Patienten) Veränderung des BMI Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (S)UE UE nach Schweregrad UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungssequenz 1	Behandlungssequenz 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VX12-770-111 Behandlungsphase 1	Ivacaftor 150 mg, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Placebo, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Behandlungsdauer: 8 Wochen
VX12-770-111 Behandlungsphase 2	Placebo, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Ivacaftor 150 mg, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Vorangehende Washout-Phase von 4-8 Wochen Behandlungsdauer: 8 Wochen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Parameter Gruppe	Behandlungssequenz 1 N = 20 n (%)	Behandlungssequenz 2 N = 19 n (%)	Gesamt N = 39 n (%)
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	13 (65,0)	9 (47,4)	22 (56,4)
Weiblich	7 (35,0)	10 (52,6)	17 (43,6)
<b>Abstammung, n (%)</b>			
Kaukasisch	15 (75,0)	14 (73,7)	29 (74,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
Aufgrund lokaler Regularien nicht erhoben	4 (20,0)	4 (21,1)	8 (20,5)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (5,0)	2 (10,5)	3 (7,7)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	15 (75,0)	13 (68,4)	28 (71,8)
Aufgrund lokaler Regularien nicht erhoben	4 (20,0)	4 (21,1)	8 (20,5)
<b>Region, n (%)</b>			
Nordamerika	11 (55,0)	11 (57,9)	22 (56,4)
Europa	9 (45,0)	8 (42,1)	17 (43,6)

Parameter Gruppe	Behandlungssequenz 1 N = 20 n (%)	Behandlungssequenz 2 N = 19 n (%)	Gesamt N = 39 n (%)
<b>Genotyp, n (%)</b>			
S1251N/DELF508	4 (20,0)	4 (21,1)	8 (20,5)
G1244E/DELF508	0	3 (15,8)	3 (7,7)
G970R/DELF508	2 (10,0)	1 (5,3)	3 (7,7)
S549N/DELF508	1 (5,0)	2 (10,5)	3 (7,7)
G178R/DELF508	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
G551S/DELF508	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
S549R/DELF508	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
G178R/L1077P	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
S549N/N1303K	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
G1349D/2183 AA>G	1 (5,0)	0	1 (2,6)
G1349D/DELF508	0	1 (5,3)	1 (2,6)
G1244E/G1244E	0	1 (5,3)	1 (2,6)
G1244E/Y913X	1 (5,0)	0	1 (2,6)
G178R/2896INSAG	0	1 (5,3)	1 (2,6)
G178R/621+1G>T	1 (5,0)	0	1 (2,6)
S549N/G542X	1 (5,0)	0	1 (2,6)
G970R/2789+5G>A	1 (5,0)	0	1 (2,6)
S1255P/Q1313X	2 (10,0)	0	2 (5,1)
S549R/R1158X	0	1 (5,3)	1 (2,6)
S549R/SER945LEU	1 (5,0)	0	1 (2,6)
<b>Genotyp nach Gating-Mutation, n (%)</b>			
S1251N	4 (20,0)	4 (21,1)	8 (20,5)
G178R	3 (15,0)	3 (15,8)	6 (15,4)
S549N	3 (15,0)	3 (15,8)	6 (15,4)
G1244E	1 (5,0)	4 (21,1)	5 (12,8)
S549R	2 (10,0)	2 (10,5)	4 (10,3)
G970R	3 (15,0)	1 (5,3)	4 (10,3)
G551S	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
S1255P	2 (10,0)	0	2 (5,1)
G1349D	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: Tabelle 10-3 im Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation - Charakteristika zu Studienbeginn – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

<b>Parameter Gruppe</b>	<b>Behandlungssequenz 1 N = 20 n (%)</b>	<b>Behandlungssequenz 2 N = 19 n (%)</b>	<b>Gesamt N = 39 n (%)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			
N	20	19	39
MW	23,8	21,7	22,8
SD	13,25	12,92	12,96
Median	24,0	15,0	23,0
Minimum	6	6	6
Maximum	57	47	57
<b>Altersgruppe, n (%)</b>			
6 bis 11 Jahre	3 (15,0)	5 (26,3)	8 (20,5)
12 bis 17 Jahre	6 (30,0)	5 (26,3)	11 (28,2)
≥18 Jahre	11 (55,0)	9 (47,4)	20 (51,3)
<b>FEV<sub>1</sub>%</b>			
N	20	19	39
MW	77,7414	79,0535	78,3806
SD	21,57322	20,89595	20,97554
Median	80,3835	85,5985	84,4533
Minimum	42,900	42,968	42,900
Maximum	118,715	104,070	118,715
<b>FEV<sub>1</sub>% nach Strata, n(%)</b>			
<70%	7 (35,0)	6 (31,6)	13 (33,3)
≥70% bis ≤90%	6 (30,0)	6 (31,6)	12 (30,8)
>90%	7 (35,0)	7 (36,8)	14 (35,9)
<b>Körpergröße (cm)</b>			
N	20	19	39
MW	161,30	153,84	157,67
SD	19,644	20,908	20,354
Median	168,0	158,0	166,0
Minimum	106,0	114,0	106,0
Maximum	177,0	181,0	181,0
<b>Körpergewicht (kg)<sup>a</sup></b>			
N	20	19	39
MW	59,80	55,01	57,46
SD	18,663	25,762	22,235

<b>Parameter Gruppe</b>	<b>Behandlungssequenz 1 N = 20 n (%)</b>	<b>Behandlungssequenz 2 N = 19 n (%)</b>	<b>Gesamt N = 39 n (%)</b>
Median	62,0	54,0	59,0
Minimum	20,0	22,0	20,0
Maximum	88,0	126,0	126,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
N	20	19	39
MW	22,26	21,99	22,13
SD	4,122	5,879	4,989
Median	21,70	20,34	21,34
Minimum	15,5	14,5	14,5
Maximum	31,2	38,5	38,5
<b>Altersabhängiger z-Score der Körpergröße (Punkte)</b>			
N	9	10	19
MW	-0,0956	-0,7988	-0,4657
SD	1,15808	0,84016	1,03882
Median	0,1180	-0,8845	-0,2800
Minimum	-2,488	-2,555	-2,555
Maximum	1,281	0,378	1,281
<b>Altersabhängiger z-Score des Körpergewichts (Punkte)</b>			
N	9	10	19
MW	0,3788	-0,1818	0,0837
SD	1,18287	1,02501	1,10900
Median	0,5280	-0,3740	0,2390
Minimum	-1,966	-1,457	-1,966
Maximum	2,286	1,480	2,286
<b>Altersabhängiger z-Score des BMI (Punkte)</b>			
N	9	10	19
MW	0,5031	0,2294	0,3591
SD	1,15906	1,09093	1,10084
Median	0,3690	0,1650	0,2590
Minimum	-1,593	-1,462	-1,593
Maximum	2,264	1,647	2,264
<b>Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l)</b>			
N	20	19	39
MW	94,58	100,66	97,54
SD	22,738	12,755	18,576

<b>Parameter Gruppe</b>	<b>Behandlungssequenz 1 N = 20 n (%)</b>	<b>Behandlungssequenz 2 N = 19 n (%)</b>	<b>Gesamt N = 39 n (%)</b>
Median	101,75	104,50	102,00
Minimum	12,0 <sup>b</sup>	75,5	12,0
Maximum	118,0	121,5	121,5

Anmerkung: Bei sämtlichen Angaben handelt es sich um die Werte zu Studienbeginn. Studienbeginn wurde definiert als die letzte Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die altersabhängigen z-Scores wurden mittels der Wachstumstabellen des NCHS berechnet. Ein z-Score wurde als fehlend deklariert, falls das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Messung  $\geq 240$  Monate betrug.

a: Das Durchschnittsgewicht der Patienten lag in der Studie VX12-770-111 bei 60 kg in der Behandlungssequenz 1 und 55 kg in der Behandlungssequenz 2. Zwei der Patienten wogen weniger als 25 kg. Alle anderen Patienten erfüllten das durch die Indikation vorgegebene Gewichtskriterium von mindestens 25 kg Körpergewicht

b: Das Minimum der Chloridkonzentration im Schweiß beruht auf dem Wert eines Patienten, dessen Wert im Rahmen einer Prüfung hinterfragt und von der Firma ICON Inc. verifiziert wurde

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 10-3 im Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]

Tabelle 4-15: Anamnestische Merkmale der CF bei mindestens 15 % der Patienten (FAS)

<b>Zustand</b>	<b>Behandlungssequenz 1 N = 20 n (%)</b>	<b>Behandlungssequenz 2 N = 19 n (%)</b>	<b>Gesamt N = 39 n (%)</b>
Lungenerkrankung der CF	20 (100,0)	19 (100,0)	39 (100,0)
Pankreasinsuffizienz	14 (70,0)	17 (89,5)	31 (79,5)
Chronische Sinusitis	8 (40,0)	9 (47,4)	17 (43,6)
Asthma	6 (30,0)	9 (47,4)	15 (38,5)
Trommelschlägelfinger	8 (40,0)	6 (31,6)	14 (35,9)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	6 (30,0)	6 (31,6)	12 (30,8)
Nasale Polypen	4 (20,0)	8 (42,1)	12 (30,8)
Erhöhung der Leberenzyme	6 (30,0)	4 (21,1)	10 (25,6)
Nasale Polypektomie	4 (20,0)	5 (26,3)	9 (23,1)
Konstipation	6 (30,0)	2 (10,5)	8 (20,5)
Träger bakterieller Krankheitserreger	4 (20,0)	2 (10,5)	6 (15,4)
Depression	4 (20,0)	2 (10,5)	6 (15,4)
Vitamin D-Mangel	3 (15,0)	3 (15,8)	6 (15,4)
Pneumonie	1 (5,0)	3 (15,8)	4 (10,3)
Hämoptyse	3 (15,0)	1 (5,3)	4 (10,3)
Allergische bronchopulmonale	0	3 (15,8)	3 (7,7)

<b>Zustand</b>	<b>Behandlungssequenz 1</b> N = 20 n (%)	<b>Behandlungssequenz 2</b> N = 19 n (%)	<b>Gesamt</b> N = 39 n (%)
Aspergillose			
Pankreatitis	0	3 (15,8)	3 (7,7)
Rektalprolaps	0	3 (15,8)	3 (7,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 10-4 im Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]			

Tabelle 4-16: Begleitmedikationen, von mindestens 15 % der Patienten eingenommen (FAS)

<b>Begleitmedikation</b>	<b>Placebo</b> N = 37 n (%)	<b>Ivacaftor</b> N = 38 n (%)
<b>Patienten mit jeglicher Begleitmedikation</b>	<b>37 (100)</b>	<b>38 (100)</b>
Dornase Alfa	30 (81,1)	30 (78,9)
Pancreatin	24 (64,9)	24 (63,2)
Azithromycin	19 (51,4)	20 (52,6)
Salbutamol	16 (43,2)	17 (44,7)
Seretide	13 (35,1)	12 (31,6)
Vitamine <sup>a</sup> mit Zink	12 (32,4)	12 (31,6)
Colecalciferol	11 (29,7)	11 (28,9)
Natriumchlorid	10 (27,0)	9 (23,7)
Bactrim	11 (29,7)	11 (28,9)
Ibuprofen	9 (24,3)	11 (28,9)
Macrogol	9 (24,3)	10 (26,3)
Tocopherylacetat	9 (24,3)	9 (23,7)
Tobramycin	9 (24,3)	8 (21,1)
Colistimethat-Natrium	9 (24,3)	6 (15,8)
Paracetamol	8 (21,6)	12 (31,6)
Fluticasonpropionat	8 (21,6)	8 (21,1)
Levosalbutamol-Hydrochlorid	8 (21,6)	7 (18,4)
Omeprazol	7 (18,9)	7 (18,4)
Vitamin Da	7 (18,9)	6 (15,8)
Amoxicillin / Clavulansäure	6 (16,2)	7 (18,4)
Multivitamine mit Mineralien/90003801/	6 (16,2)	6 (15,8)
Influenza-Impfstoff	6 (16,2)	5 (13,2)
Levofloxacin	6 (16,2)	1 (2,6)

Begleitmedikation	Placebo N = 37 n (%)	Ivacaftor N = 38 n (%)
a: Nicht näher spezifiziert Patienten mit mehreren Begleitmedikationen innerhalb eines PT wurden in diesem nur einmal gezählt. Sämtliche Begleitmedikationen wurden gemäß dem Drug Dictionary Enhanced der WHO (März 2012) kodiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 10-5 im Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation – Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Disposition	Behandlungssequenz 1a n(%)	Behandlungssequenz 2b n(%)	Gesamt n(%)
Alle gescreenten Patienten			42
Alle randomisierten Patienten	20	19	39
Safety Set	20	19	39
FAS	20	19	39
PPS	10	15	25
CCS	18	18	36
Niemals behandelt	0	0	3
<b>Letzte abgeschlossene Studienvisite</b>			
Tag 1	0	0	0
Woche 2	0	0	0
Woche 4	1 (5,0)	0	1 (2,6)
Woche 8	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
Woche 12	0	0	0
Woche 14	0	0	0
Woche 16	0	0	0
Woche 20	18 (90,0)	18 (94,7)	36 (92,3)
<b>Abschluss der gesamten Behandlungsdauer in Studienteil 1</b>			
	18 (90,0)	18 (94,7)	36 (92,3)
<b>Abbruch der zugewiesenen Behandlung in Studienteil 1</b>			
	2 (10,0)	1 (5,3)	3 (7,7)
<b>Abbruchgründe in Studienteil 1</b>			
Ohne Verlaufskontrolle	1 (5,0)	0	1 (2,6)
Andere <sup>c</sup>	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)

Disposition	Behandlungssequenz 1a n(%)	Behandlungssequenz 2b n(%)	Gesamt n(%)
<p><u>Anmerkung:</u> Die Patientenanteile wurden relativ zur Patientenzahl im FAS berechnet. Das Safety Set war definiert als sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das FAS war definiert als sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das PPS war definiert als alle Patienten des FAS ohne bedeutsame Protokollverletzungen. Das CCS war definiert als alle Patienten des FAS, die beide Crossover-Behandlungsphasen abgeschlossen hatten.</p> <p>a: Behandlungssequenz 1: Ivacaftor in Behandlungsphase 1 → Washout → Placebo in Behandlungsphase 2  b: Behandlungssequenz 2: Placebo in Behandlungsphase 1 → Washout → Ivacaftor in Behandlungsphase 2  c: Andere Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch basierten auf der Notwendigkeit, die Washout-Phase zu verlängern („Verlängerung der Washout-Phase aufgrund der Einnahme von Antibiotika“ und „Patient war nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet, die Studie fortzusetzen“)</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: Tabelle 10-1 im Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]</p>			

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

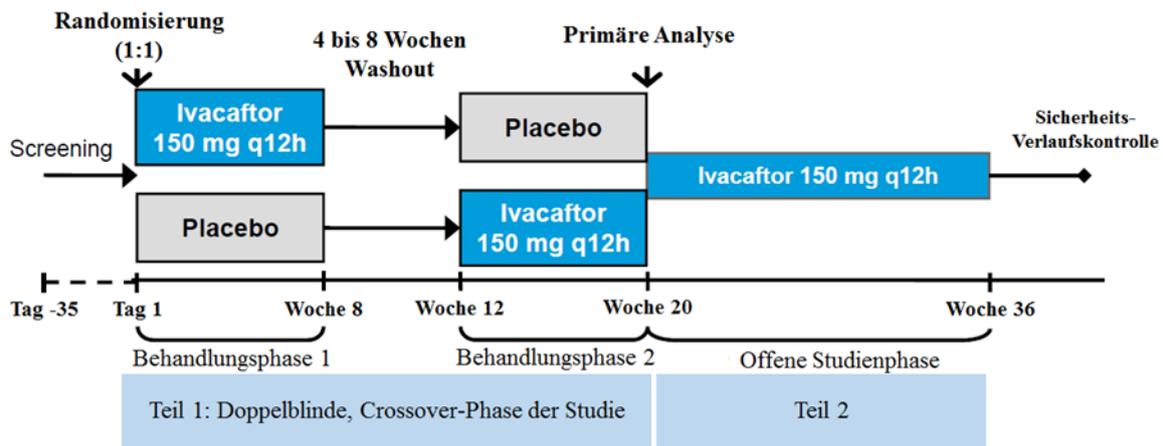
*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### Studiendesign

Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Crossover-Studie (Teil 1) mit einer offenen Behandlungsphase (Teil 2). Es wurden an CF leidende Patienten im Alter von  $\geq 6$  Jahren mit einer nicht-G551D-Gating-Mutation auf dem CFTR-Gen mit Ivacaftor behandelt. Es war geplant, mindestens 20 (maximal etwa 40) Patienten mit CF in die Studie einzuschließen, die mindestens eine der folgenden Gating-Mutationen auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens tragen: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P und G1349D und gleichzeitig auf keinem Allel die G551D-Mutation aufweisen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor gegenüber der BSC eignet sich lediglich die Betrachtung des ersten Studienteils (Teil 1), weil nur in diesem ein Komparator zum Einsatz kommt. In Teil 2 (ab Woche 20) besteht keine Vergleichstherapie mehr, sodass sich ab diesem Zeitpunkt keine für die vorliegende Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) relevanten Aussagen treffen lassen. Daher erfolgt die Auswertung der Daten nachfolgend nur für Teil 1 (Tag 1 bis Woche 20), der Vollständigkeit halber wird das Studiendesign jedoch für die gesamte Studiendauer von 36 Wochen beschrieben. Unterstützend werden in Abschnitt 4.4.2 die Langzeitdaten (Behandlungssequenz 2 Teil 1 + offene Behandlungsphase Teil 2) dargestellt.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert: 20 Patienten wurden der Behandlungssequenz 1 (Ivacaftor → Washout → Placebo) und 19 Patienten der Behandlungssequenz 2 (Placebo → Washout → Ivacaftor) zugeteilt. Es wurden drei weitere Patienten gescreent, aber nicht randomisiert oder behandelt.



Quelle: [12]

Abbildung 4-3: Schematische Darstellung des Studiendesigns

Die Studie bestand aus den folgenden Teilen und Phasen (siehe Abbildung 4-3):

- Screeningphase: Tag -35 bis Tag -15 relativ zur ersten Dosierung mit der Studienmedikation
- Run-In-Phase: Tag -14 bis Tag -1 relativ zur ersten Dosierung mit der Studienmedikation
- Teil 1: Behandlungsphase 1 und Behandlungsphase 2
  - Behandlungsphase 1: Tag 1 (erste Dosierung mit der Studienmedikation) bis Woche 8
  - vier bis achtwöchige Washout-Phase
  - Behandlungsphase 2: Woche 12 bis Woche 20
- Teil 2: Offene Behandlungsphase: Woche 20 bis Woche 36 (die erste Dosierung mit Ivacaftor in der offenen Behandlungsphase sollte nach Beendigung der Untersuchungen im Rahmen der Visite in Woche 20 erfolgen); die Visite in Woche 20 (Behandlungsphase 2) wurde auch als erste Visite der offenen Behandlungsphase betrachtet.
- Verlaufskontrollvisite (4 Wochen [ $\pm$  7 Tage] nach der letzten Dosierung mit der Studienmedikation)

Die Crossover-Studie VX12-770-111 wurde entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) von Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von  $\geq 6$  Jahren mit einer von der G551D-Mutation verschiedenen Gating-Mutation auf dem CFTR-Gen zu untersuchen. Das randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studiendesign diente der Vermeidung von Verzerrungsaspekten durch die Behandler und von Symptomen und Ergebnissen, die sich aus der Kenntnis der Behandlung hätten ergeben können.

Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt zwölf Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) sowie der Chloridkonzentration im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von sieben bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase (vier bis acht Wochen) als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden. Das Crossover-Design mit einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 ermöglicht den intraindividuellen Vergleich der Wirkung von Ivacaftor, durch eine Behandlung sowohl mit Ivacaftor als auch mit Placebo an allen eingeschlossenen CF-Patienten.

### ***Dosierung und Dauer der Behandlung mit Ivacaftor***

In Teil 1 wurden die Patienten randomisiert und erhielten in den Behandlungssequenzen 1 und 2 entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo q12h. In Teil 2 erhielten alle Patienten im Rahmen eines offenen Behandlungsregimes 150 mg Ivacaftor.

### ***Studienpopulation – Fallzahlen***

Insgesamt wurden 39 Patienten aus zwölf Studienzentren in Belgien, Frankreich und den USA in die Studie VX12-770-111 eingeschlossen. Von diesen 39 Patienten stammten 17 aus Belgien und Frankreich, dies entspricht ca. 20 % der dort lebenden Patienten mit den entsprechenden Mutationen.

### ***Demografische Charakteristika und Charakteristika zu Studienbeginn***

Die demografischen Daten für die Patienten des FAS sind in Tabelle 4-13 aufgeführt und die Patientencharakteristika in Tabelle 4-14. Die Patienten beider Behandlungssequenzen waren grundsätzlich miteinander vergleichbar.

Die meisten Patienten in beiden Behandlungssequenzen waren Weiße (75,0 % in Behandlungssequenz 1 vs. 73,7 % in Behandlungssequenz 2) und nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Ethnie (75,0 % vs. 68,4 %).

Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Tabelle 4-14 zeigt die Charakteristika der Patienten im FAS zu Studienbeginn. Die Patienten in der Behandlungssequenz 2 waren im Durchschnitt etwas jünger als diejenigen in der Behandlungssequenz 1 (21,7 vs. 23,8 Jahre) und dementsprechend etwas kleiner (154 vs. 161 cm) und etwas leichter (55,0 vs. 59,8 kg). Insgesamt befanden sich 19 Patienten in der Subgruppe < 18 Jahre und 20 Patienten in der Subgruppe ≥ 18 Jahre. Die mittleren Chloridwerte im Schweiß (insgesamt 97,54 mmol/l) sowie die mittleren FEV<sub>1</sub>%-Werte (insgesamt 78,38 %) zu Studienbeginn ähnelten sich zwischen den Behandlungsarmen.

Für jede der neun untersuchten Gating-Mutationen wurden mindestens zwei Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine zuverlässige Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse nach Genotyp war jedoch aufgrund der geringen Patientenzahlen mit den jeweiligen Mutationen nicht durchführbar.

Anhand der Angaben in Tabelle 4-15 wird deutlich, dass die beiden Behandlungssequenzen hinsichtlich der vorliegenden klinischen Beschwerden der Patienten miteinander vergleichbar waren. Auch die mittleren Zahlen an Hospitalisierungen (geplant und ungeplant) waren zwischen den Behandlungssequenzen ähnlich (siehe Tabelle 14.1.4.2 des Studienberichts [12]).

### ***Begleitmedikationen***

In Tabelle 4-16 sind die Begleitmedikationen aufgeführt, die von mindestens 15 % der Patienten unter der Behandlung mit Placebo oder Ivacaftor eingenommen wurden. Die häufigsten Begleitmedikationen waren für die Behandlung der mit CF-assoziierten Komplikationen indiziert. Generell war die Verwendung von Begleitmedikationen unter Placebo und unter Ivacaftor vergleichbar, mit Ausnahme von Levofloxacin (eingenommen von 16,2 % der Patienten unter der Behandlung mit Placebo und von 2,6 % unter Ivacaftor).

Eine Zusammenfassung der nicht-pharmakologischen Behandlungen und therapeutischen Maßnahmen, welche die Patienten vor und während der Studie erhielten, ist den Tabellen 14.1.6.1 und 14.1.6.2 des Studienberichts zu entnehmen [12]. In der Behandlungsphase war die Physiotherapie des Brustkorbs die häufigste berichtete Maßnahme (23 Patienten [62,2 %] unter Placebo und 24 Patienten [63,2 %] unter Ivacaftor), gefolgt von Atemtherapie (vier Patienten [10,8 %] unter Placebo und vier Patienten [10,5 %] unter Ivacaftor) und Bewegungstherapie (drei Patienten [8,1 %] unter Placebo und drei Patienten [7,9 %] unter Ivacaftor). Sämtliche weiteren nicht-pharmakologischen Maßnahmen kamen bei höchstens einem Patienten zum Einsatz.

### ***Patientendisposition***

Die Disposition der Patienten ist in Tabelle 4-17 dargestellt. Insgesamt bestand das FAS aus 39 Patienten: 20 Patienten in Behandlungssequenz 1 und 19 Patienten in Behandlungssequenz 2. Drei Patienten brachen die Behandlung vor Eintritt in Behandlungsphase 2 ab (zwei Patienten in Behandlungssequenz 1 und ein Patient in Behandlungssequenz 2). Daher wurden in Teil 1 insgesamt 37 Patienten mit Placebo und 38 Patienten mit Ivacaftor behandelt.

Sieben Patienten in Behandlungssequenz 1 und drei Patienten in Behandlungssequenz 2 wurden aufgrund schwerer Protokollverletzungen aus dem Per Protocol Set (PPS) ausgeschlossen. Drei Patienten wurden aus dem PPS ausgeschlossen, weil diese die Behandlung vor Behandlungsphase 2 abbrachen.

Zwei Patienten in Behandlungssequenz 1 und ein Patient in Behandlungssequenz 2 wurden aus dem Complete Case Set (CCS) ausgeschlossen, weil diese die Behandlung vor Behandlungsphase 2 abbrachen. Für einen Patienten in Behandlungssequenz 1 bestand keine Verlaufskontrolle, und ein Patient pro Behandlungssequenz brach die Behandlung aus anderen Gründen ab.

Insgesamt schlossen 18 Patienten pro Behandlungssequenz die Studie über die gesamte Behandlungsdauer hin ab.

***Anmerkung zur Auswertung der Studiendaten***

Die Darstellung der Ergebnisse in Teil 1 basiert auf zwei Behandlungsphasen. In der ersten Behandlungsphase erhielten die Patienten in Studienarm 1 150 mg Ivacaftor q12h, in Studienarm 2 wurde Placebo q12h verabreicht. An Behandlungsphase 1 schloss sich eine vier bis achtwöchige Washout-Phase an. Danach fand ein Crossover der Behandlungen statt, d. h. die Patienten in Studienarm 1 erhielten Placebo q12h, und in Studienarm 2 wurde 150 mg Ivacaftor q12h verabreicht.

Die Schätzer der Behandlungseffekte wurden anhand der Differenzen zum Baselinewert der jeweiligen Studienphase berechnet. D. h. in Behandlungsphase 1 als Differenz zwischen Studienbeginn und Woche 8, in Behandlungsphase 2 jedoch als Differenz zwischen Woche 20 und Woche 12, sodass jeweils ein Gesamteffekt über die Dauer von acht Wochen vorlag. Der Behandlungseffekt basiert entsprechend auf der Gesamtpopulation aus Behandlungsphase 1 und Behandlungsphase 2, adjustiert nach der jeweiligen Behandlung und Behandlungsphase.

Da mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und europäische Zentren maßgeblich an der Studiendurchführung involviert waren, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX12-770-111	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Crossover-Studie mit einer offenen Studienphase. Teil 1 der Studie verlief für Patienten und behandelnde Personen verblindet, während die Verblindung in Teil 2 aufgehoben wurde. Im offenen Studienteil wurde nur noch Ivacaftor ohne Kontrollarm administriert.

Die exakte Methode zur Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte über einen Computeralgorithmus mithilfe der Statistiksoftware SAS (SAS Institute, Inc., USA) [62]. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System; IWRS) oder ein interaktives Sprachnachrichtensystem (Interactive Voice Response System; IVRS).

Das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung auf Studienebene ist wahrscheinlich, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig betrachtet.

### 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie VX12-770-111
Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen	ja
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen	ja
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des BMI (absolut, z-Score) über 8 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen– RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Anteil der Patienten, für die innerhalb der Studie bis Woche 8 ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set, das identisch zur FAS ist.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der UE erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 8 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (Safety Set). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert	OR [95 %-KI], p-Wert	RD (%) [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
IVA	38	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
PLA	37	0 (0,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]					

Es traten keine Todesfälle während der Studiendauer auf (Tabelle 4-22). Eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor konnte auch im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien gezeigt werden [63].

Als Surrogatparameter für die Mortalität sind die Ergebnisse der absoluten FEV<sub>1</sub>%-Veränderung über 8 Wochen in die Bewertung einzubeziehen. Die Ergebnisse dieser Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 und dargestellt.

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

#### 4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Die Messung des FEV<sub>1</sub> erfolgte an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten der</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anwendung seines kurzwirksamen <math>\beta</math>-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden.</li> <li>• Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.</li> <li>• Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 oder in Woche 12 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollten die spirometrischen Untersuchungen für die betreffende Visite sowie sämtliche nachfolgenden bis zur Verlaufskontrollvisite nach der Bronchodilatation durchgeführt werden.</li> <li>• Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [23]. Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte für männliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre sowie weibliche Patienten <math>\geq 16</math> Jahre nach Hankinson und für jüngere Patienten nach Wang [24, 25]. Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline über 8 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter und adjustiert.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse werden zudem die Ergebnisse der folgenden Methoden dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMRM mit autoregressiver Kovarianz erster Ordnung</li> <li>• MMRM mit LOCF</li> <li>• MMRM unter Annahme des schlimmsten Falles</li> <li>• MMRM mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe</li> <li>• ANCOVA</li> <li>• Wilcoxon-Rangsummentest</li> </ul> <p>Diese Sensitivitätsanalysen ermöglichen eine Beurteilung des Einflusses von fehlenden Werten und der Modellannahmen des MMRM auf die Ergebnisse.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Messung des FEV<sub>1</sub>% erfolgte für Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter des Studienzentrums verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung verloren ging und die Werte innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA – PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>								
IVA	38	76,37 ± 20,34	37	83,60 ± 21,89	37	8,13 ± 9,95	13,76 [9,94; 17,57], p<0,0001	1,57 [1,05; 2,10], p<0,0001
PLA	37	79,34 ± 20,84	37	73,46 ± 18,51	37	-5,87 ± 7,24		
<p>a: MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>								

Die FEV<sub>1</sub>%-Werte steigen bis Woche 8 im Ivacaftor-Arm im Mittel um absolut 8,1 %, im Placebo-Arm sinken FEV<sub>1</sub>%-Werte um 5,9 %. Die adjustierte Differenz der absoluten Änderungen über alle Messpunkte von etwa 13,8 % ist statistisch signifikant (p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor. Zudem liegt eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor.

Es muss bei der Interpretation beachtet werden, dass eine mittlere Zunahme im FEV<sub>1</sub>% von ca. 14 Prozentpunkten im Vergleich zu Placebo über die Behandlungsdauer eine bedeutsame Verbesserung darstellt. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) [11] wurde FEV<sub>1</sub>% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (vgl. Abschnitt 4.5.4), die hier präsentierten Ergebnisse sind daher als in hohem Maße patientenrelevant einzustufen.

Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse auch zu beachten, dass sich die Patienten im Ivacaftor-Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern (was auch statistisch signifikant ist), sich im Placebo-Arm hingegen verschlechtern. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja per se bereits einen Therapieerfolg darstellen würde angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für "Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen"

Analysemethode	Studienarm	Absolute Veränderung <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		N	LS-MW	Unterschied [95 %-KI]	p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
MMRM mit autoregressiver Kovarianz erster Ordnung <sup>a</sup>	Placebo	37	-3,26	10,86 [7,60; 14,12]	<0,0001
	Ivacaftor	38	7,61		
MMRM mit LOCF <sup>b</sup>	Placebo	37	-3,20	10,67 [7,24; 14,10]	<0,0001
	Ivacaftor	38	7,47		
MMRM unter Annahme des schlimmsten Falles <sup>b</sup>	Placebo	37	-3,20	10,67 [7,24; 14,10]	<0,0001
	Ivacaftor	38	7,47		
MMRM mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe <sup>b</sup>	Placebo	37	-3,20	10,67 [7,24; 14,10]	<0,0001
	Ivacaftor	38	7,47		
ANCOVA <sup>c</sup>	Placebo	37	-5,79	13,85 [9,89; 17,80]	<0,0001
	Ivacaftor	37	8,06		
Wilcoxon <sup>d</sup>	Placebo	36	-4,27	k. A.	<0,0001
	Ivacaftor	36	5,10		

a: Schätzer aus dem MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Studienphase und Studienzeitpunkt als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patienten als zufälliger Effekt; nach Alter und FEV<sub>1</sub>% zur jeweiligen Baseline mittels einer AR(1)-Kovarianzmatrix adjustiert.

b: Es wurde ein mit demjenigen in Fußnote a identisches MMRM-Modell verwendet, mit Ausnahme des Einsatzes einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix. Fehlende Daten wurden mittels LOCF-Methode, unter Annahme des schlimmsten Falles oder mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe ersetzt. Zum Ausgleich fehlender Varianzinformationen wurden multiple Imputationen angewendet.

c: Die ANCOVA basierte auf der absoluten Veränderung zwischen Woche 8 und dem Baseline-Wert jeder Behandlungsphase.

d: Der Wilcoxon-Rangsummentest basierte auf der absoluten Veränderung zwischen Woche 8 und dem Baseline-Wert jeder Behandlungsphase; anstatt der LS-MW wurden in der betreffenden Spalte die Mediane angegeben.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]

Die in Tabelle 4-26 dargestellten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes untermauern die Robustheit der primären Analyse. Es wurde eine autoregressive Kovarianzanalyse anhand eines ansonsten mit dem Modell aus der primären Analyse identischen Modells durchgeführt, sowie ein Wilcoxon-Rangsummentest und eine ANCOVA. Zur Untersuchung der Auswirkungen fehlender Daten wurden diese mithilfe der LOCF-Methode sowie unter Annahme des schlimmsten Falles und auf Basis der Abbruchgründe ersetzt.

Die Ergebnisse dieser Analysen waren mit denjenigen der primären Analyse konsistent (siehe Tabelle 4-25). Die absolute Veränderung war unter der Behandlung mit Ivacaftor grundsätzlich größer als unter Placebo. Für sämtliche der durchgeführten Analysen war der Behandlungseffekt signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Auch weitere, flankierend erhobene spirometrische Parameter (forcierter gemischt-expiratorischer Fluss (Forced Midexpiratory Flow Rate; FEF<sub>25%-75%</sub>) und FEV<sub>1</sub>/forcierte Vitalkapazität (FVC)) zeigten substanzielle und konsistente Verbesserungen unter der Behandlung mit Ivacaftor [12].

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.3 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Die Messung des FEV<sub>1</sub> erfolgte an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten der</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anwendung seines kurzwirksamen <math>\beta</math>-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden.</li> <li>• Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.</li> <li>• Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 oder in Woche 12 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollten die spirometrischen Untersuchungen für die betreffende Visite sowie sämtliche nachfolgenden bis zur Verlaufskontrollvisite nach der Bronchodilatation durchgeführt werden.</li> <li>• Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [23]. Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte für männliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre sowie weibliche Patienten <math>\geq 16</math> Jahre nach Hankinson und für jüngere Patienten nach Wang [24, 25]. Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline über 8 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% adjustiert.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Messung des FEV<sub>1</sub>% erfolgte für Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter des Studienzentrums verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung verloren ging und die Werte innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere relative Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere relative Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA – PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>								
IVA	38	76,37 ± 20,34	37	83,60 ± 21,89	37	11,44 ± 13,10	17,73 [12,80; 22,67], p<0,0001	1,50 [0,98; 2,02], p<0,0001
PLA	37	79,34 ± 20,84	37	73,46 ± 18,51	37	-6,60 ± 8,90		
<p>a: MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>								

Die FEV<sub>1</sub>%-Werte steigen bis Woche 8 im Ivacaftor-Arm im Mittel um relativ 11,4 % und im Placebo-Arm sinken um relativ 6,6 %. Die adjustierte Differenz der relativen Änderungen von ca. 17,7 %, die aus dem MMRM-Modell unter Berücksichtigung aller 8 Wochen ermittelt wurde, ist statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Zudem liegt eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor.

Wie schon bei der mittleren absoluten Veränderung des FEV<sub>1</sub>% ist auch bei der Interpretation der Ergebnisse der relativen Veränderung des FEV<sub>1</sub>% zu beachten, dass sich die Patienten im Ivacaftor-Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern (was auch statistisch signifikant ist), im Placebo-Arm hingegen verschlechtern. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja per se einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde (Tabelle 4-29).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.4 Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Die Messung des FEV<sub>1</sub> erfolgte an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten der</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anwendung seines kurzwirksamen <math>\beta</math>-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden.</li> <li>• Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.</li> <li>• Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 oder in Woche 12 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollten die spirometrischen Untersuchungen für die betreffende Visite sowie sämtliche nachfolgenden bis zur Verlaufskontrollvisite nach der Bronchodilatation durchgeführt werden.</li> <li>• Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [23]. Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte für männliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre sowie weibliche Patienten <math>\geq 16</math> Jahre nach Hankinson und für jüngere Patienten nach Wang [24, 25]. Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt werden die Responderraten für mehrere Schwellenwerte ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV<sub>1</sub>% um mindestens den angegebenen Schwellenwert verbessert hat. Folgende drei verschiedene Schwellenwerte werden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 % vs. ≥ 5 %</li> <li>• &lt; 7,5 % vs. ≥ 7,5 %</li> <li>• &lt; 10 % vs. ≥ 10 %</li> </ul> <p>Diese Schwellenwerte werden zur Ermittlung der Responderraten auf die absoluten FEV<sub>1</sub>%-Änderungen angewandt.</p> <p>Die Berechnung des RR, OR und der RD erfolgte mittels GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>%. Wenn das GEE-Modell nicht konvergierte, erfolgte die Berechnung von RR und OR mittels Mantel-Haenszel-methode und die die Berechnung der RD mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Messung des FEV<sub>1</sub>% erfolgte für Patienten, Prüffärzte und Mitarbeiter des Studienzentrums verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung verloren ging und die Werte innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 8 Wochen - absolute FEV<sub>1</sub>%-Verbesserung als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Responder, n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>Absolute Verbesserung (Schwellenwert: &lt; 5 % vs. ≥ 5 %)</b>					
IVA	38	18 (47,4)	17,77 [2,50; 126,46], p=0,004	33,14 [4,08; 268,97], p=0,001	0,45 [0,28; 0,61], p<0,0001
PLA	37	1 (2,7)			
<b>Absolute Verbesserung (Schwellenwert: &lt; 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)</b>					
IVA	38	17 (44,7)	k. A.	k. A.	0,45 [0,29; 0,61], p<0,0001
PLA	37	0 (0,0)			
<b>Absolute Verbesserung (Schwellenwert: &lt; 10 % vs. ≥ 10 %)</b>					
IVA	38	16 (42,1)	k. A.	k. A.	0,42 [0,26; 0,58], p<0,0001
PLA	37	0 (0,0)			
<p>a: Die Berechnung des RR, OR und der RD erfolgte mittels GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>%. Wenn das GEE-Modell nicht konvergierte, erfolgte die Berechnung von RR und OR mittels Mantel-Haenszel-methode und die die Berechnung der RD mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 8 werden als Non-Responder definiert.</p> <p>Für die Berechnung der prozentualen Veränderung wurde im Nenner die Anzahl der FAS-Patienten des jeweiligen Behandlungsarms verwendet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>					

Anhand einer Responderanalyse wurden zusätzliche, supportive Daten für diesen Endpunkt erhoben: Die „Verbesserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ wurde in Kategorien eingeteilt ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$ ,  $\geq 7,5\%$  vs.  $< 7,5\%$  sowie  $\geq 10\%$  vs.  $< 10\%$ ), um den Patientenanteil zu identifizieren, der eine Response aufzeigte. Nur ein einzelner Patient unter der Behandlung mit Placebo zeigte eine Response  $\geq 5\%$  gegenüber etwa der Hälfte der Patienten unter Ivacaftor (47,4 %, siehe Tabelle 4-32). Dieser Unterschied ist mit einem RR von 17,77, einem OR von 33,14 und einer RD von 0,45 unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant (RR: p=0,004, OR: p=0,001, RD: p<0,0001). Auffällig ist weiterhin, dass über 40 % der Patienten nach 8-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor (42,1 %) eine mindestens 10 %-ige Verbesserung zeigten. Die RD ist auch bei diesem Schwellenwert von  $\geq 10\%$  mit 0,42 statistisch signifikant (p<0,0001). Ein RR und OR liegt nicht vor (Tabelle 4-32).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

**4.3.1.3.5 Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen – RCT**

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Messung des Körpergewichts ohne Schuhe und vor der Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>Die Körpergröße wurde ebenfalls ohne Schuhe bestimmt. Bei Patienten im Alter von <math>\geq 21</math> Jahren wurde die Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten <math>&lt; 21</math> Jahre wurde die Körpergröße im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 jeweils dreimal bestimmt.</p> <p>Der BMI wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des NCHS berechnet:  <a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</a>.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnet sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die SD. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [26].</p> <p>Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten von BMI bzw. BMI z-Score adjustiert.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichts erfolgte für Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter des Studienzentrums verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung des BMI (absolut; z-Score) innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>								
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>								
IVA	38	22,24 ± 5,19	37	23,10 ± 5,15	37	0,75 ± 0,58	0,69 [0,45; 0,92], p<0,0001	1,28 [0,77; 1,78], p<0,0001
PLA	37	22,53 ± 5,00	37	22,57 ± 4,98	37	0,04 ± 0,70		
<b>altersabhängiger z-Score<sup>b</sup></b>								
IVA	19	0,32 ± 1,10	18	0,63 ± 0,99	18	0,27 ± 0,24	0,23 [0,07; 0,39], p=0,006	1,02 [0,30; 1,73], p=0,007
PLA	17	0,49 ± 1,08	17	0,49 ± 0,99	17	0,00 ± 0,33		
a: MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV <sub>1</sub> % und kontinuierlichen Baseline-Werten von BMI bzw. BMI z-Score adjustiert. b: Die Berechnung der altersabhängigen z-Scores des BMI erfolgte nur für Patienten im Alter von ≤20 Jahren. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]								

Die absoluten Werte des BMI steigen bis Woche 8 im Ivacaftor-Arm im Mittel um 0,75, im Placebo-Arm dagegen kaum. Die adjustierte Differenz der absoluten Änderungen über alle Messpunkte von etwa 0,69 ist statistisch signifikant (p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor. Zudem liegt eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor.

In Einklang mit den absoluten Werten steigt auch der altersabhängige z-Score im Ivacaftor-Arm bis Woche 8 um 0,27 Punkte, im Placebo-Arm dagegen nicht. Die adjustierte Differenz der absoluten Änderungen über alle Messpunkte von etwa 0,23 ist statistisch signifikant (p=0,006) zugunsten von Ivacaftor. Dieses Ergebnis ist zudem klinisch relevant (Tabelle 4-35).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

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

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Im Studienverlauf aufgetretene pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der Studienvisiten erfasst und in den Quelldokumenten festgehalten. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Sputums (Auswurf)</li> <li>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)</li> <li>• Verstärkter Husten</li> <li>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)</li> <li>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie</li> <li>• Fieber &gt; 38°C</li> <li>• Anorexie oder Gewichtsverlust</li> <li>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet</li> <li>• Veränderung des Sinusausflusses</li> <li>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums</li> <li>• Abnahme der Lungenfunktion um 10 %</li> <li>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt wird die Anzahl der Patienten dargestellt, für die jeweils mindestens eine pulmonale Exazerbation berichtet wurde, die wegen einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert werden mussten, sowie die Anzahl der Patienten, die eine i. v. Antibiotikabehandlung aufgrund pulmonaler Exazerbationen benötigten.</p> <p>Die Berechnung des RR, OR und der RD erfolgte mittels GEE-Modell (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen <math>\geq 5</math>): Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Zählung pulmonaler Exazerbationen erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 20 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ als niedrig betrachtet.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>Jegliche pulmonale Exazerbation</b>					
IVA	38	9 (23,7)	k. A.	1,05 [0,34; 3,28], p=0,929	k. A.
PLA	37	8 (21,6)			
<b>Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation</b>					
IVA	38	2 (5,3)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	37	5 (13,5)			
<b>i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation</b>					
IVA	38	3 (7,9)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	37	5 (13,5)			
a: GEE (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen $\geq 5$ ): Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV <sub>1</sub> % und Alter. Für die Berechnung der prozentualen Veränderung wurde im Nenner die Anzahl der FAS-Patienten des jeweiligen Behandlungsarms verwendet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

Die Rate der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation ist im Ivacaftor-Arm um ca. 2 Prozentpunkte höher als im Placebo-Arm (23,7 % vs. 21,6 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR: p=0,929). Ein RR konnte nicht berechnet werden.

Der Anteil der Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation war dagegen im Ivacaftor-Arm um ca. 8 Prozentpunkte niedriger als im Placebo-Arm (5,3 % vs. 13,5 %). Auch die Rate der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation lag unter Ivacaftor Behandlung um knapp 6 Prozentpunkte als unter der Vergleichstherapie (7,9 % vs. 13,5 %). Effektschätzer konnten für diese beiden Parameter aufgrund der geringen Patientenzahl nicht berechnet werden (Tabelle 4-38).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Im Studienverlauf aufgetretene pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der Studienvisiten erfasst und in den Quelldokumenten festgehalten. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Sputums (Auswurf)</li> <li>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)</li> <li>• Verstärkter Husten</li> <li>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)</li> <li>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie</li> <li>• Fieber &gt; 38°C</li> <li>• Anorexie oder Gewichtsverlust</li> <li>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet</li> <li>• Veränderung des Sinusausflusses</li> <li>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums</li> <li>• Abnahme der Lungenfunktion um 10 %</li> <li>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Tagen dargestellt. Außerdem wird das HR für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben. Die Berechnung des HR erfolgte mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit wenigstens fünf Ereignissen in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter. Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Zählung und die Dokumentation der Zeitpunkte pulmonaler Exazerbationen erfolgten verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

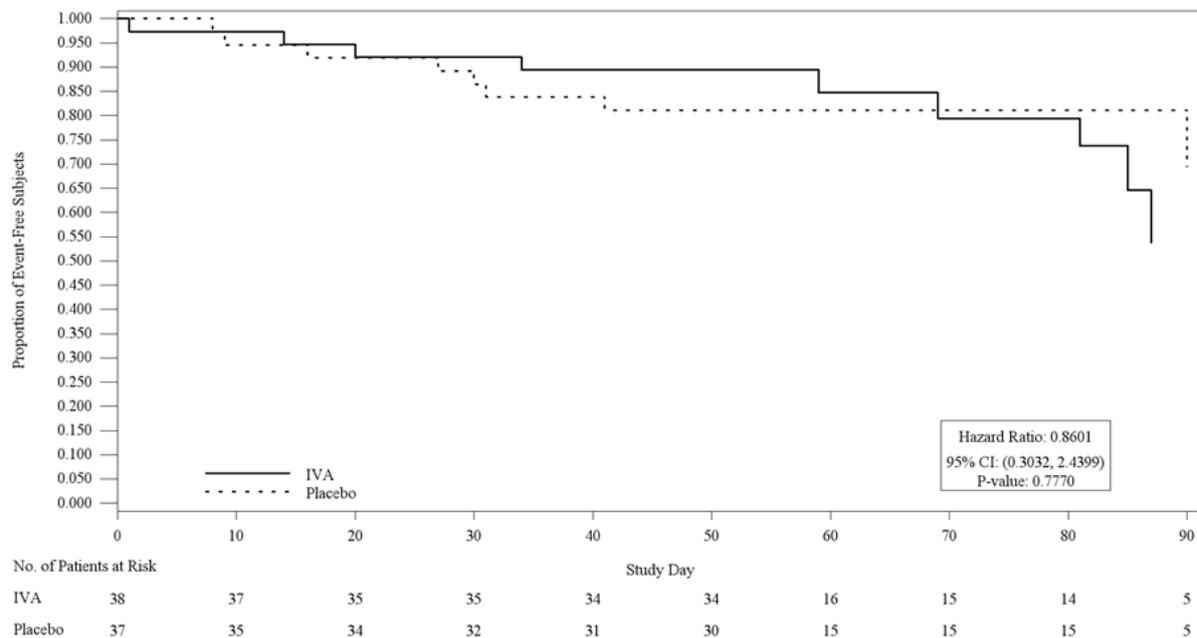
Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ als niedrig betrachtet.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	HR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>				
IVA	38	9 (23,7)	0,90 [0,74; 0,96]	0,86 [0,30; 2,44], p=0,777
PLA	37	8 (21,6)	0,81 [0,64; 0,91]	
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen <math>\geq 5</math>) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung; Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter.</p> <p>Der Erhebungszeitraum wird als Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch oder Beendigung der gesamten Studiendauer definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>				



Quelle: Zusatzanalysen [64]

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Die Exazerbationsraten über 8 Wochen lagen im Ivacaftor-Arm um ca. 2 Prozentpunkte höher als im Placebo-Arm (23,7 % vs. 21,6 %). Es zeigten sich numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate zugunsten von Ivacaftor. Das HR ist mit 0,86 nicht statistisch signifikant ( $p=0,777$ ) (Tabelle 4-41).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Im Studienverlauf aufgetretene pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der Studienvisiten erfasst und in den Quelldokumenten festgehalten. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, das eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Sputums (Auswurf)</li> <li>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)</li> <li>• Verstärkter Husten</li> <li>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)</li> <li>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie</li> <li>• Fieber &gt; 38°C</li> <li>• Anorexie oder Gewichtsverlust</li> <li>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet</li> <li>• Veränderung des Sinusausflusses</li> <li>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums</li> <li>• Abnahme der Lungenfunktion um 10 %</li> <li>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung in Tagen dargestellt. Außerdem wird das HR für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben. Die Berechnung des HR erfolgte mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit wenigstens fünf Ereignissen in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung: Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Zählung und die Dokumentation der Zeitpunkte pulmonaler Exazerbationen erfolgten verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

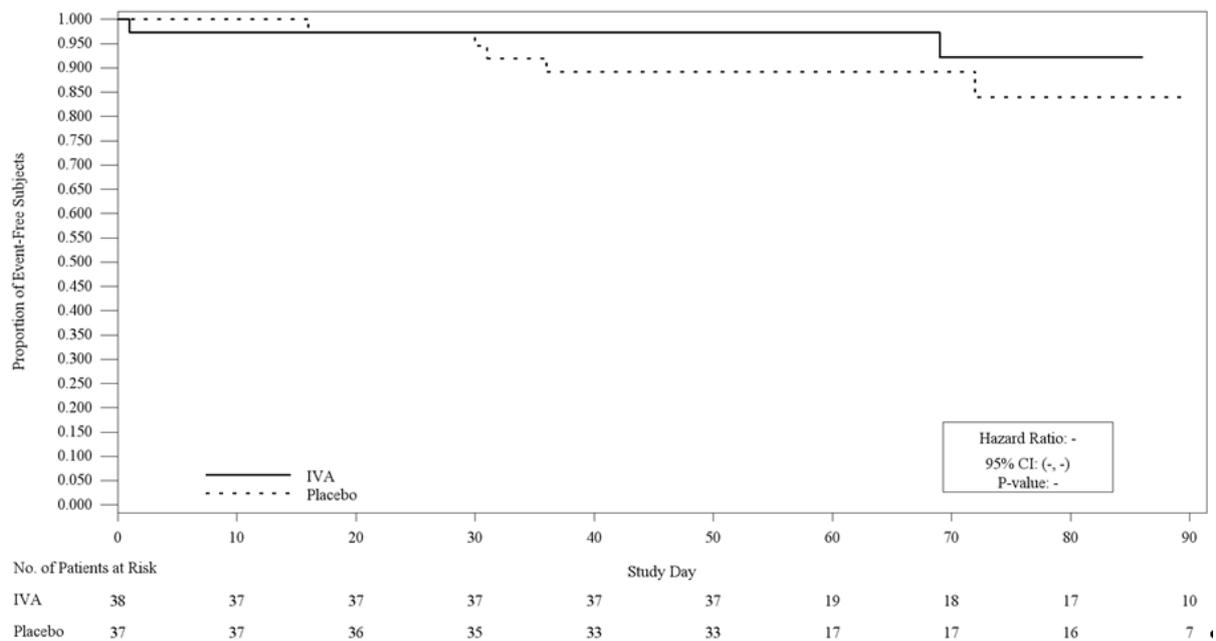
Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ als niedrig betrachtet.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	HR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>				
IVA	38	2 (5,3)	0,97 [0,83; 1,00]	k. A.
PLA	37	5 (13,5)	0,89 [0,74; 0,96]	
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen <math>\geq 5</math>) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung; Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter.</p> <p>Der Erhebungszeitraum wird als Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch oder Beendigung der gesamten Studiendauer definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>				



Quelle: Zusatzanalysen [64]

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Die Rate der Exazerbationen, die im Krankenhaus behandelt werden, lagen im Ivacaftor-Arm über 8 Wochen um ca. 8 Prozentpunkte niedriger als im Placebo-Arm (5,3 % vs. 13,5 %). Es zeigten sich numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate zugunsten von Ivacaftor. Ein HR wurde aufgrund einer Patientenzahl von < 5 in den Studienarmen nicht berechnet (Tabelle 4-44).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

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

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Im Studienverlauf aufgetretene pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der Studienvisiten erfasst und in den Quelldokumenten festgehalten. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Sputums (Auswurf)</li> <li>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)</li> <li>• Verstärkter Husten</li> <li>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)</li> <li>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie</li> <li>• Fieber &gt; 38°C</li> <li>• Anorexie oder Gewichtsverlust</li> <li>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet</li> <li>• Veränderung des Sinusausflusses</li> <li>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums</li> <li>• Abnahme der Lungenfunktion um 10 %</li> <li>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i. v. Antibiotikabehandlung in Tagen dargestellt. Außerdem wird das HR für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben. Die Berechnung des HR erfolgte mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit wenigstens fünf Ereignissen in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung; Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Zählung und die Dokumentation der Zeitpunkte pulmonaler Exazerbationen erfolgten verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

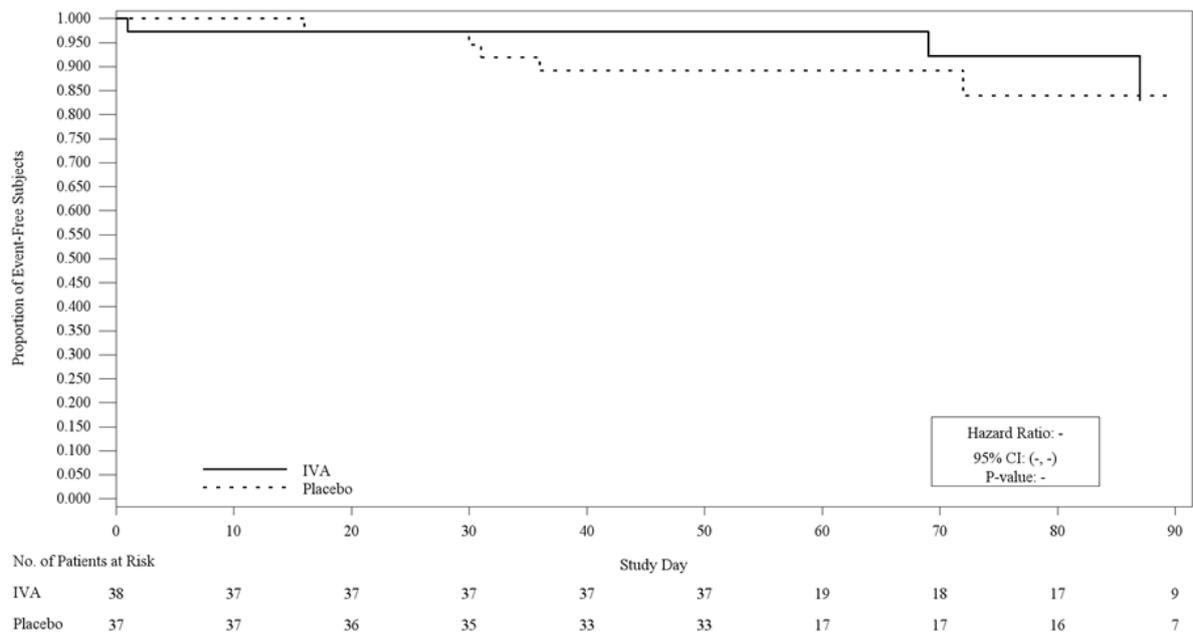
Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsmarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ als niedrig betrachtet.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	HR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>				
IVA	38	3 (7,9)	0,97 [0,83; 1,00]	k. A.
PLA	37	5 (13,5)	0,89 [0,74; 0,96]	
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen <math>\geq 5</math>) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung; Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter.</p> <p>Der Erhebungszeitraum wird als Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch oder Beendigung der gesamten Studiendauer definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>				



Quelle: Zusatzanalysen [64]

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Die Rate der Exazerbationen, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden müssen, lagen im Ivacaftor-Arm über 8 Wochen um ca. 5,5 Prozentpunkte niedriger als im Placebo-Arm (7,9 % vs. 13,5 %). Es zeigten sich numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate zugunsten von Ivacaftor. Ein HR wurde aufgrund einer Patientenzahl von < 5 in den Studienarmen nicht berechnet (Tabelle 4-47)

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.10 Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Im Studienverlauf aufgetretene pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der Studienvisiten erfasst und in den Quelldokumenten festgehalten. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Sputums (Auswurf)</li> <li>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)</li> <li>• Verstärkter Husten</li> <li>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)</li> <li>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie</li> <li>• Fieber &gt;38°C</li> <li>• Anorexie oder Gewichtsverlust</li> <li>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet</li> <li>• Veränderung des Sinusausflusses</li> <li>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums</li> <li>• Abnahme der Lungenfunktion um 10 %</li> <li>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Inzidenz der pulmonalen Exazerbationen, der pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, sowie pulmonale Exazerbationen, die eine i. v. Antibiotikabehandlung benötigten, dargestellt. Die Berechnung der Rate Ratio erfolgt mittels GEE-Modell: Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter und log(Studienzeit) als „Offset“.</p> <p>Dieser Endpunkt umfasst die Inzidenz pulmonaler Exazerbation, die Inzidenz pulmonaler Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten sowie die Inzidenz i. v. Antibiotikabehandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Zählung pulmonaler Exazerbationen erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 20 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	Gesamtstudien-dauer in Tagen (Jahre) <sup>a</sup>	Ereigniszahl (Ereignisrate <sup>b</sup> )	Rate Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup>	p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>						
<b>Jegliche pulmonale Exazerbation</b>						
IVA	38	9 (23,7)	3.001 (53,59)	10 (0,19)	0,81 [0,32, 2,04]	0,656
PLA	37	8 (21,6)	2.941 (52,52)	10 (0,19)		
<b>Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten</b>						
IVA	38	2 (5,3)	3.001 (53,59)	2 (0,04)	k. A.	k. A.
PLA	37	5 (13,5)	2.941 (52,52)	5 (0,10)		
<b>i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation</b>						
IVA	38	3 (7,9)	3.001 (53,59)	3 (0,06)	k. A.	k. A.
PLA	37	5 (13,5)	2.941 (52,52)	5 (0,10)		
<p>a: Gesamtstudiendauer in Tagen ist die Gesamtstudiendauer bis zum Abbruch oder Beendigung der Studie. Gesamtstudiendauer in Jahren berechnet sich aus der Teilung der Gesamtstudiendauer in Tagen durch 365 Tage.</p> <p>b: Ereignisrate berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse durch die Gesamtanzahl der Jahre.</p> <p>c: GEE (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen <math>\geq 5</math>): Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter und log(Studienzeit) als „Offset“.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>						

Die Ereignisraten jeglicher pulmonaler Exazerbationen unterscheiden sich mit jeweils 0,19 nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Die Rate Ratio liegt bei 0,81; 95 %-KI: [0,32, 2,04]). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor (p=0,656). Ein numerischer Effekt zugunsten von Ivacaftor zeigt sich dagegen hinsichtlich der Ereignisraten der Exazerbation, die zur Hospitalisierung des Patienten führten (Ivacaftor: 0,04; Placebo: 0,10), sowie hinsichtlich der Ereignisraten der Exazerbation, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten (Ivacaftor: 0,06; Placebo: 0,10). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde eine Rate Ratio für diese Exazerbationen nicht berechnet (Tabelle 4-50).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.11 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor, Logan UT). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von <math>\pm 2</math> Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zu den Visiten an Tag 1 (Behandlungsphase 1) und in Woche 12 (Behandlungsphase 2), an denen die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte. Zu den Visiten an Tag 1 und in Woche 12 konnte die Bestimmung der Chloridkonzentration am Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation der jeweiligen Studienphasen erfolgen.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über den Studienverlauf von 8 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo beruht auf einem adjustierten MMRM mit den Faktoren Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung<math>\times</math>Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten von Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Schweißproben zur Bestimmung der Chloridkonzentration wurden verblindet entnommen und in einem unabhängigen Zentrallabor analysiert.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>								
IVA	38	93,37 ± 18,10	36	37,46 ± 25,27	36	-55,82 ± 24,89	-49,63 [-57,80, -41,47], p<0,0001	-2,84 [-3,50, -2,17], p<0,0001
PLA	37	94,23 ± 20,58	36	88,31 ± 19,35	36	-5,63 ± 9,83		
<p>a: MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten von Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>								

Die Chloridkonzentration im Schweiß der Patienten sinkt im Ivacaftor-Arm über den Studienverlauf bis Woche 8 im Durchschnitt um ca. 56 mmol/l auf einen mittleren Wert von 37,46 mmol/l, während im Placebo-Arm lediglich eine mittlere Reduktion um ca. 6 mmol/l vorliegt. Die adjustierte Differenz der Änderungen von -49,63 mmol/l ist zugunsten von Ivacaftor sowohl statistisch signifikant als auch deutlich klinisch relevant (Tabelle 4-53).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.12 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 in ihrer Muttersprache ausfüllen, sofern validierte Übersetzungen zur Verfügung standen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Bei Patienten im Alter zwischen 6-11 Jahren wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren“ (Interviewer-Format) vom Prüfarzt oder dessen Vertretung ausgefüllt, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 12. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete.</p> <p>Patienten im Alter von 12 oder 13 Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ eigenständig aus, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 14. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete.</p> <p>Patienten im Alter von <math>\geq 14</math> Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden abhängig von der entsprechenden Version sieben bis zwölf Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bis zu neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung und Schule)</li> <li>• bis zu drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome), Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome)</li> </ul> <p>Die Fragen im CFQ-R waren auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (z. B. immer/oft/manchmal/nie). Die einzelnen Fragen werden zu einer Domänen-Punktzahl zusammengefasst und auf einen Wert zwischen 0 und 100 Punkten quantifiziert. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne des ‚Atmungssystems‘ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die Ergebnisse der weiteren Domänen werden anschließend im nächsten Abschnitt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.13) beschrieben.</p> <p><u>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode:</u> Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase und Studienzeitpunkt (sowie für den „Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ Behandlung<math>\times</math>Studienzeitpunkt) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen „Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren“) und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten von CFQ-R Score adjustiert.</p> <p>Das Ergebnis per MMRM ist als Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren. Das Hedges‘ g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Responderanalyse</u>: eine Differenz von mindestens vier Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert [50]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens vier Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.</p> <p>Für den Fragebogen für Kinder (im Alter von 12-13 Jahren) und CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene (ab einem Alter von 14 Jahren) (gepoolt) erfolgte die Berechnung des RR und der RD mittels GLIM (mindestens zwei nicht-Responder im jeweiligen Behandlungsarm): Behandlung als fester Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores adjustiert; und die Berechnung des OR mittels GEE-Modell (mindestens zwei nicht-Responder im jeweiligen Behandlungsarm): Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores. Für den Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) erfolgte die Berechnung der Effektschätzer RR und OR mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der CFQ-R-Fragebogen wurde, je nach Alter von den Patienten, den Eltern/Betreuern und den Prüfarzten verblindet ausgefüllt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Versionen in beiden Studienarmen bei über 90 %. Diese hohe Rücklaufquote ermöglicht eine zuverlässige Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie VX12-770-111.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle über 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>								
<b>CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]</b>								
IVA	8	70,83 ± 14,77	8	94,79 ± 6,20	8	23,96 ± 13,68	11,29 [-4,25; 26,84], p=0,135	0,79 [-0,27; 1,84], p=0,133
PLA	8	78,13 ± 20,38	8	75,00 ± 19,42	8	-3,13 ± 28,50		
<b>CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]</b>								
IVA	11	71,82 ± 17,30	10	89,44 ± 18,04	10	19,33 ± 16,35	7,38 [-1,27; 16,04], p=0,085	0,76 [-0,16; 1,67], p=0,099
PLA	10	73,33 ± 23,83	10	77,11 ± 15,68	10	3,78 ± 22,16		
<b>CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt</b>								
IVA	30	70,56 ± 18,28	29	78,93 ± 17,40	29	9,10 ± 16,45	9,88 [4,16; 15,60], p=0,001	0,88 [0,34; 1,42], p=0,002
PLA	29	73,56 ± 20,93	29	71,46 ± 19,68	29	-2,11 ± 18,57		
<p>a: MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase und Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) (sowie für den "Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte" Behandlung×Studienzeitpunkt) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen "Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren") und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>								

In allen drei Fragebogen-Versionen des CFQ-R zeigt sich in der Domäne „Atmungssystem“ im Ivacaftor-Arm nach 8 Wochen eine Erhöhung der Punktzahl im Vergleich zum Studienbeginn, wohingegen die Punktzahl im Vergleichsarm auf einem ähnlichen Niveau verbleibt. Die aus dem MMRM geschätzten adjustierten Differenzen der Änderungen über alle Messpunkte in den drei Versionen des CFQ-R liegen zwischen 7,4 und 11,3 Punkten zugunsten von Ivacaftor. Die geschätzte adjustierte Differenz der Änderungen des gepoolten CFQ-R für Kinder zwischen 12-13 Jahren und CFQ-R für Jugendliche oder Erwachsene (N=29-30) von 9,9 Punkten ist statistisch signifikant ( $p=0,001$ ) und klinisch relevant (standardisiertes Effektmaß Hedges' g). Im Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) (N=8) und im Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte (N=10), der zusätzlich für Kinder im Alter von bis zu 13 Jahren ausgefüllt wurde, ist die Änderung zugunsten von Ivacaftor nicht signifikant. Dies ist vermutlich der jeweiligen geringen Fallzahl geschuldet (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert	OR [95 %-KI], p-Wert	RD [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]<sup>a</sup></b>					
IVA	8	8 (100,0)	2,67 [1,09; 6,52], p=0,009	k. A.	0,63 [0,29; 0,96], p=0,0003
PLA	8	3 (37,5)			
<b>CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt<sup>b</sup></b>					
IVA	30	20 (66,7)	1,88 [0,88; 3,99], p=0,100	7,55 [1,86; 30,58], p=0,005	0,37 [0,11; 0,62], p=0,007
PLA	29	8 (27,6)			
<p>a: RR und OR: Mantel-Haenszel-Methode, RD: Berechnung mittels Vierfeldertafel.  b: GLIM (mindestens zwei nicht-Responder im jeweiligen Behandlungsarm) für RR und RD: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores; für OR: GEE (mindestens zwei nicht-Responder im jeweiligen Behandlungsarm): Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores.  Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 8 werden als Non-Responder definiert.  Für die Berechnung der prozentualen Veränderung wurde im Nenner die Anzahl der FAS-Patienten des jeweiligen Behandlungsarms verwendet.  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>					

In der Fragebogen-Version des CFQ-R für Kinder zwischen 6-11 Jahren zeigt sich mit einer Responderate von 100 % im Ivacaftor-Arm ein deutlich höherer Anteil an Respondern (Responder-Definition: Zunahme um mindestens 4 Punkte) als im Placebo-Arm (100,0 % vs. 37,5 %). Der Unterschied ist bei einem RR der Responderraten von knapp 2,7 und einer RD von 0,63 statistisch signifikant (RR:  $p=0,009$ ; RD:  $p=0,0003$ ).

Auch die gepoolten Ergebnisse des CFQ-R für Kinder zwischen 12-13 Jahren und CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene zeigen einen deutlich höheren Anteil an Respondern im Ivacaftor-Arm als im Placebo-Arm (66,7 % vs. 27,6 %). Der Unterschied ist bei einer RD von 0,37 und OR von 7,55 statistisch signifikant (RD:  $p=0,007$ ; OR:  $p=0,005$ ). Das RR ist mit 1,88 nicht statistisch signifikant ( $p=0,100$ ).

Dass es sich insgesamt um eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo handelt, wurde somit durch diese und die vorhergehende Auswertung der absoluten Veränderungen gezeigt (Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.13 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 in ihrer Muttersprache ausfüllen, sofern validierte Übersetzungen zur Verfügung standen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Bei Patienten im Alter zwischen 6-11 Jahren wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren“ (Interviewer-Format) vom Prüfarzt oder dessen Vertretung ausgefüllt, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 12. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete.</p> <p>Patienten im Alter von 12 oder 13 Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ eigenständig aus, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 14. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete.</p> <p>Patienten im Alter von <math>\geq 14</math> Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden abhängig von der entsprechenden Version sieben bis zwölf Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bis zu neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und Schule</li> <li>• bis zu drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme und gastrointestinale Symptome)</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der nicht-respiratorischen Domänen dargestellt. Die Ergebnisse der Domäne des Atmungssystems (respiratorische Symptome) sind im vorherigen Abschnitt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.12) beschrieben.</p> <p>Die Fragen im CFQ-R waren auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (z. B. immer/oft/manchmal/nie). Die einzelnen Fragen werden zu einer Domänen-Punktzahl zusammengefasst und auf einen Wert zwischen 0 und 100 Punkten quantifiziert. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase und Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) (sowie für den „Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ Behandlung<math>\times</math>Studienzeitpunkt) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen „Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren“), FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores adjustiert.</p> <p>Das Ergebnis per MMRM ist als Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren. Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt. Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der CFQ-R-Fragebogen wurde, je nach Alter von den Patienten, den Eltern/Betreuern und den Prüfärzten verblindet ausgefüllt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Versionen in beiden Studienarmen bei über 90 %. Diese hohe Rücklaufquote ermöglicht eine zuverlässige Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie VX12-770-111.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle über 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>								
<b>CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]</b>								
<b>Domäne: körperliches Wohlbefinden</b>								
IVA	8	72,92 ± 29,91	8	71,53 ± 33,13	8	-1,39 ± 14,77	3,70 [-8,86; 16,27], p=0,525	0,33 [-0,69; 1,35], p=0,501
PLA	8	75,00 ± 27,38	8	68,06 ± 31,39	8	-6,95 ± 17,25		
<b>Domäne: Gefühlslage</b>								
IVA	8	80,21 ± 14,56	8	88,54 ± 9,38	8	8,33 ± 13,73	1,97 [-4,52; 8,47], p=0,501	0,31 [-0,71; 1,33], p=0,525
PLA	8	78,13 ± 13,86	8	79,69 ± 12,88	8	1,56 ± 13,90		

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Domäne: soziale Einschränkungen</b>								
IVA	8	60,71 ± 23,15	8	61,91 ± 15,90	8	1,19 ± 16,84	4,87 [-9,56; 19,31], p=0,447	0,41 [-0,61; 1,44], p=0,403
PLA	8	66,07 ± 19,62	8	55,36 ± 14,16	8	-10,71 ± 17,77		
<b>Domäne: Körperbild</b>								
IVA	8	72,22 ± 28,48	8	80,56 ± 28,33	8	8,33 ± 12,94	0,63 [-14,03; 15,28], p=0,924	0,03 [-0,98; 1,05], p=0,948
PLA	8	77,78 ± 24,49	8	83,33 ± 23,76	8	5,56 ± 18,78		
<b>Domäne: Essstörungen</b>								
IVA	8	76,39 ± 20,09	8	75,00 ± 32,93	8	-1,39 ± 27,50	-13,22 [-35,85; 9,41], p=0,204	-0,74 [-1,79; 0,31], p=0,154
PLA	8	70,83 ± 27,18	8	75,00 ± 26,39	8	4,17 ± 15,64		
<b>Domäne: Therapiebelastung</b>								
IVA	8	76,39 ± 17,25	8	76,39 ± 23,34	8	-0,00 ± 17,82	0,85 [-24,62; 26,32], p=0,938	0,04 [-0,98; 1,05], p=0,939
PLA	8	63,89 ± 26,39	8	65,28 ± 33,30	8	1,39 ± 34,85		
<b>Domäne: gastrointestinale Symptome</b>								
IVA	8	70,83 ± 33,03	8	79,17 ± 35,36	8	8,33 ± 49,60	-2,08 [-21,83; 17,67], p=0,811	-0,11 [-1,13; 0,91], p=0,820
PLA	8	83,33 ± 25,20	8	87,50 ± 24,80	8	4,17 ± 33,04		
<b>CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]</b>								
<b>Domäne: körperliches Wohlbefinden</b>								
IVA	11	78,12 ± 17,64	10	84,45 ± 17,44	10	7,04 ± 11,38	10,23 [1,06; 19,39], p=0,032	1,13 [0,18; 2,08], p=0,022
PLA	10	84,07 ± 13,75	10	75,56 ± 21,96	10	-8,52 ± 15,91		
<b>Domäne: Vitalität</b>								
IVA	11	67,88 ± 10,67	10	73,33 ± 12,57	10	2,67 ± 9,00	0,96 [-7,51; 9,43], p=0,800	0,11 [-0,77; 0,99], p=0,800
PLA	10	70,67 ± 14,81	10	69,33 ± 14,47	10	-1,33 ± 17,72		

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

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Domäne: Gefühlslage</b>								
IVA	11	81,82 ± 12,68	10	80,67 ± 16,47	10	-0,67 ± 10,16	-1,73 [-9,25; 5,80], p=0,623	-0,21 [-1,09; 0,67], p=0,630
PLA	10	85,33 ± 19,32	10	82,00 ± 13,35	10	-3,33 ± 17,29		
<b>Domäne: Körperbild</b>								
IVA	11	77,78 ± 29,81	10	73,33 ± 29,72	10	-2,22 ± 10,21	-6,00 [-14,27; 2,28], p=0,140	-0,71 [-1,62; 0,19], p=0,116
PLA	10	73,33 ± 26,29	10	77,78 ± 25,12	10	4,45 ± 14,06		
<b>Domäne: Essstörungen</b>								
IVA	11	81,82 ± 20,35	10	78,33 ± 20,86	10	-5,00 ± 11,25	-3,63 [-17,02; 9,77], p=0,545	-0,21 [-1,09; 0,67], p=0,629
PLA	10	86,67 ± 18,92	10	75,00 ± 22,57	10	-11,67 ± 30,48		
<b>Domäne: Therapiebelastung</b>								
IVA	11	67,68 ± 23,55	10	73,33 ± 20,42	10	8,89 ± 23,31	6,80 [-4,27; 17,88], p=0,204	0,52 [-0,37; 1,41], p=0,238
PLA	10	78,89 ± 11,05	10	72,22 ± 15,93	10	-6,67 ± 17,53		
<b>Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung</b>								
IVA	11	74,75 ± 20,54	10	77,78 ± 20,95	10	3,33 ± 7,50	-1,18 [-10,94; 8,58], p=0,792	-0,11 [-0,99; 0,77], p=0,803
PLA	10	77,78 ± 22,22	10	81,11 ± 14,86	10	3,33 ± 15,76		
<b>Domäne: Gewichtsprobleme</b>								
IVA	11	75,76 ± 36,79	10	80,00 ± 35,83	10	0,00 ± 0,00	-1,92 [-12,99; 9,16], p=0,716	-0,15 [-1,02; 0,73], p=0,734
PLA	10	73,33 ± 34,43	10	73,33 ± 37,84	10	0,00 ± 38,49		
<b>Domäne: gastrointestinale Symptome</b>								
IVA	11	73,74 ± 15,93	10	76,67 ± 9,73	10	3,33 ± 17,41	6,45 [0,05; 12,86], p=0,049	0,86 [-0,06; 1,78], p=0,066
PLA	10	74,45 ± 20,32	10	74,45 ± 14,86	10	0,00 ± 13,86		

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

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Domäne: Schule</b>								
IVA	11	68,69 ± 17,08	10	76,67 ± 16,10	10	7,78 ± 22,25	1,59 [-10,36; 13,53], p=0,777	0,12 [-0,76; 1,00], p=0,779
PLA	10	68,89 ± 18,74	10	67,78 ± 21,88	10	-1,11 ± 15,23		
<b>CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt</b>								
<b>Domäne: körperliches Wohlbefinden</b>								
IVA	30	75,93 ± 21,05	29	79,89 ± 22,33	29	3,83 ± 10,98	0,57 [-3,34; 4,48], p=0,769	0,08 [-0,44; 0,59], p=0,772
PLA	29	72,37 ± 23,30	29	76,87 ± 19,32	29	4,50 ± 11,13		
<b>Domäne: Rollenfunktion</b>								
IVA	27	79,01 ± 16,57	27	84,88 ± 16,51	27	5,86 ± 13,83	2,99 [-1,48; 7,46], p=0,183	0,37 [-0,18; 0,91], p=0,183
PLA	27	81,79 ± 16,51	27	82,72 ± 12,21	27	0,93 ± 12,94		
<b>Domäne: Vitalität</b>								
IVA	27	60,80 ± 18,61	27	67,90 ± 19,57	27	7,10 ± 18,56	7,09 [2,40; 11,78], p=0,004	0,73 [0,17; 1,29], p=0,011
PLA	27	62,96 ± 19,66	27	62,96 ± 17,80	27	0,00 ± 14,06		
<b>Domäne: Gefühlslage</b>								
IVA	30	75,86 ± 19,21	29	80,52 ± 17,98	29	4,91 ± 10,59	0,42 [-4,48; 5,31], p=0,863	0,05 [-0,47; 0,56], p=0,859
PLA	29	76,84 ± 22,42	29	78,60 ± 16,23	29	1,75 ± 13,03		
<b>Domäne: soziale Einschränkungen</b>								
IVA	30	69,92 ± 18,22	29	73,04 ± 17,24	29	4,16 ± 12,79	1,05 [-2,78; 4,87], p=0,580	0,14 [-0,38; 0,65], p=0,597
PLA	29	67,16 ± 19,33	29	65,41 ± 17,97	29	-1,75 ± 9,14		
<b>Domäne: Körperbild</b>								
IVA	30	77,41 ± 23,79	29	81,23 ± 19,27	29	4,60 ± 16,41	4,00 [-1,44; 9,43], p=0,145	0,38 [-0,14; 0,90], p=0,150
PLA	29	81,99 ± 18,88	29	80,08 ± 20,00	29	-1,92 ± 11,14		

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

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Domäne: Essstörungen</b>								
IVA	30	92,22 ± 14,92	29	95,79 ± 9,58	29	3,83 ± 10,40	2,40 [-1,13; 5,92], p=0,178	0,31 [-0,21; 0,82], p=0,242
PLA	29	92,34 ± 13,32	29	93,87 ± 12,45	29	1,53 ± 13,52		
<b>Domäne: Therapiebelastung</b>								
IVA	30	60,37 ± 24,18	29	60,54 ± 23,30	29	1,53 ± 14,46	1,94 [-4,36; 8,24], p=0,535	0,17 [-0,35; 0,68], p=0,522
PLA	29	57,09 ± 24,44	29	58,62 ± 19,90	29	1,53 ± 13,84		
<b>Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung</b>								
IVA	27	60,08 ± 21,63	27	72,84 ± 21,43	27	12,76 ± 14,02	8,23 [2,82; 13,64], p=0,004	0,85 [0,29; 1,41], p=0,004
PLA	27	60,91 ± 19,58	27	61,32 ± 19,09	27	0,41 ± 11,73		
<b>Domäne: Gewichtsprobleme</b>								
IVA	27	81,48 ± 33,76	27	96,30 ± 14,12	27	14,82 ± 28,24	4,52 [-2,68; 11,72], p=0,212	0,36 [-0,19; 0,90], p=0,193
PLA	27	91,36 ± 17,52	27	90,12 ± 20,29	27	-1,24 ± 21,65		
<b>Domäne: gastrointestinale Symptome</b>								
IVA	30	82,59 ± 17,18	29	85,44 ± 16,02	29	3,45 ± 15,74	3,68 [-0,47; 7,84], p=0,081	0,40 [-0,12; 0,92], p=0,127
PLA	29	82,38 ± 16,13	29	84,68 ± 14,67	29	2,30 ± 8,60		
<p>a: MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase und Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) (sowie für den "Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte" Behandlung×Studienzeitpunkt) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen "Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren") und FEV<sub>1</sub>% und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>								

Für vier der sieben nicht-respiratorischen Domänen der Fragebogen-Version für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) zeigt sich im Mittel eine Verbesserung zugunsten des Ivacaftor-Arms, allerdings ohne statistische Signifikanz. Zugunsten des Placebo-Arms zeigt sich ein numerischer Unterschied in den Domänen „Essstörungen“ und „gastrointestinale Symptome“, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

In der Fragebogen-Version für Eltern/Erziehungsberechtigte zeigen fünf von zehn Domänen im Mittel eine Verbesserung zugunsten des Ivacaftor-Arms. Eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Ivacaftor liegt in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ ( $p=0,049$ ) und in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ ( $p=0,032$ ) vor. Keine mittlere Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen zugunsten des Placebo-Arms ist statistisch signifikant.

Alle elf nicht-respiratorische Domänen der gepoolten Fragebogen-Versionen für Kinder und für Jugendliche oder Erwachsene zeigen im Mittel eine Verbesserung zugunsten des Ivacaftor-Arms. Dieses Ergebnis ist für die Domäne „Vitalität“ statistisch signifikant ( $p=0,004$ ) und für die Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ statistisch signifikant ( $p=0,004$ ) und klinisch relevant (standardisierten Effektmaß Hedges'  $g$ ) (Tabelle 4-60).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studie bis Woche 8 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set, das mit der FAS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der UE erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 8 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (Safety Set).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
IVA	38	28 (73,7)	0,88 [0,69; 1,12], p=0,289	0,54 [0,17; 1,68], p=0,289	-0,10 [-0,29; 0,08], p=0,281
PLA	37	31 (83,8)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

Der Patientenanteil mit UE war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (73,7% vs. 83,8%). Der beobachtete Unterschied zugunsten von Ivacaftor ist nicht statistisch signifikant (RR: p=0,289) (Tabelle 4-63).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein SUE im Rahmen der Studie bis Woche 8 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts (Ausnahme: geplante Hospitalisierung)</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)</li> </ul> <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (siehe hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set, das mit der FAS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der UE erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 8 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (Safety Set).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Operationalisierung von „Sicherheit/-Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
IVA	38	4 (10,5)	0,56 [0,18; 1,74], p=0,308	0,50 [0,13; 1,89], p=0,308	-0,08 [-0,24; 0,08], p=0,303
PLA	37	7 (18,9)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

Für 10,5 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 18,9 % im Placebo-Arm wurden SUE bis Woche 8 gemeldet. Dies entsprach einem RR von 0,56 unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Der beobachtete Unterschied zugunsten von Ivacaftor ist nicht statistisch signifikant (p=0,308). Im Studienverlauf traten keine Todesfälle ein (Tabelle 4-66).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein moderates, schweres oder lebensbedrohliches UE (gemäß NCI-CTCAE Grad <math>\geq 2</math>, <math>\geq 3</math> oder <math>\geq 4/5</math>) bis Woche 8 gemeldet wurde. Auf eine Darstellung der UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 1</math> wird verzichtet, da diese Analyse alle Patienten mit jeglichem UE umfasst und diese Daten bereits unter dem Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.14).</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Die Schwere jeglicher UE und SUE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mit Hilfe der CTCAE Version 4.0 des NCI vorgenommen (Tabelle 4-5). UE von Grad 4 und 5 wurden als lebensbedrohlich zusammengefasst. In Anbetracht der Schwere eines UE in pädiatrischen Patienten, sollte der Prüfarzt beachten, dass sich die klinischen Laborparameter von denen im CTCAE unterscheiden können (Tabelle 4-5).</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set, das mit der FAS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der UE erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 8 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (Safety Set).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>moderate UE (CTCAE ≥ 2)</b>					
IVA	38	11 (29,0)	0,51 [0,29; 0,90] p=0,016	0,31 [0,12; 0,81] p=0,016	-0,28 [-0,49; -0,06] p=0,011
PLA	37	21 (56,8)			
<b>schwere UE (CTCAE ≥ 3)</b>					
IVA	38	4 (10,5)	0,49 [0,16; 1,48] p=0,193	0,43 [0,12; 1,56] p=0,193	-0,11 [-0,28; 0,05] p=0,187
PLA	37	8 (21,6)			
<b>lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)</b>					
IVA	38	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	37	0 (0,0)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen und mehreren Schweregraden (Grad 2 oder höher) wird nur einmal für den jeweils höchsten Schweregrad gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

Für 29,0 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 56,8 % der Patienten im Placebo-Arm wurden über 8 Wochen moderate UE (CTCAE ≥ 2) gemeldet. Das RR betrug 0,51 unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Der beobachtete Unterschied zugunsten von Ivacaftor ist statistisch signifikant (p=0,016). Schwere UE (CTCAE ≥ 3) wurden für 10,5 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 21,6 % der Patienten im Placebo-Arm verzeichnet. Dies entsprach einem RR von 0,49 unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Der beobachtete Unterschied zugunsten von Ivacaftor ist nicht statistisch signifikant (p=0,193). Lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5) traten in keinem der beiden Behandlungsarme auf (Tabelle 4-69).

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE mit anschließendem Therapieabbruch bis Woche 8 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set, das mit der FAS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ 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
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der UE erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 8 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (Safety Set).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ zusammenfassend als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
IVA	38	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	37	0 (0,0)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

Es traten keine UE, die zum Therapieabbruch führten während der Studiendauer auf (Tabelle 4-72).

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.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE, welches mit der Studienmedikation assoziiert war, bis Woche 8 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, umfassen alle UE, für die ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht (siehe Tabelle 4-6).</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set, das mit der FAS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ 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
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der UE erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 8 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (Safety Set).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ zusammenfassend als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
IVA	38	8 (21,1)	1,95 [0,64; 5,92], p=0,230	2,20 [0,60; 8,06], p=0,230	0,10 [-0,06; 0,27], p=0,220
PLA	37	4 (10,8)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

Für 21,1 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 10,8 % im Placebo-Arm wurden UE über 8 Wochen berichtet, die mit der Studienmedikation assoziiert waren. Zwischen den Studienarmen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,230) (Tabelle 4-75).

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.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	<p>Für UE, SUE und UE differenziert nach Schweregrad erfolgt eine Detaildarstellung nach SOC und PT jeweils nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Schwere UE (CTCAE <math>\geq 3</math>): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Für UE, die zum Therapieabbruch führten, werden die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set, das mit der FAS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der UE erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 8 mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (Safety Set).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“ ist wahrscheinlich.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [60, 61]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

**UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT**

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 8 Wochen, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
IVA	38	15 (39,5)	0,86 [0,51; 1,45] p=0,574	0,77 [0,31; 1,92] p=0,574	-0,07 [-0,29; 0,16] p=0,570
PLA	37	17 (46,0)			
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)</b>					
IVA	38	9 (23,7)	0,80 [0,37; 1,70] p=0,557	0,73 [0,26; 2,05] p=0,557	-0,06 [-0,26; 0,14] p=0,553
PLA	37	11 (29,7)			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
IVA	38	12 (31,6)	0,73 [0,40; 1,33] p=0,300	0,61 [0,24; 1,56] p=0,300	-0,12 [-0,33; 0,10] p=0,293
PLA	37	16 (43,2)			
<b>Husten (PT)</b>					
IVA	38	6 (15,8)	0,83 [0,31; 2,25] p=0,722	0,80 [0,24; 2,67] p=0,722	-0,03 [-0,20; 0,14] p=0,720
PLA	37	7 (18,9)			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>					
IVA	38	9 (23,7)	4,38 [1,01; 18,94] p=0,026	5,43 [1,09; 27,15] p=0,026	0,18 [0,03; 0,34] p=0,020
PLA	37	2 (5,4)			
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>					
IVA	38	6 (15,8)	0,45 [0,19; 1,06] p=0,056	0,35 [0,12; 1,04] p=0,056	-0,19 [-0,39; -0,001] p=0,049
PLA	37	13 (35,1)			
<b>Abdominalschmerz (PT)</b>					
IVA	38	1 (2,6)	0,24 [0,03; 2,08] p=0,159	0,22 [0,02; 2,10] p=0,159	-0,08 [-0,19; 0,03] p=0,153
PLA	37	4 (10,8)			

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>Übelkeit (PT)</b>					
IVA	38	1 (2,6)	0,24 [0,03; 2,08] p=0,159	0,22 [0,02; 2,10] p=0,159	-0,08 [-0,19; 0,03] p=0,153
PLA	37	4 (10,8)			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
IVA	38	5 (13,2)	0,81 [0,27; 2,43] p=0,710	0,78 [0,22; 2,83] p=0,710	-0,03 [-0,19; 0,13] p=0,708
PLA	37	6 (16,2)			
<b>Kopfschmerz (PT)</b>					
IVA	38	3 (7,9)	0,58 [0,15; 2,27] p=0,434	0,55 [0,12; 2,48] p=0,434	-0,06 [-0,20; 0,08] p=0,430
PLA	37	5 (13,5)			
<b>Untersuchungen (SOC)</b>					
IVA	38	4 (10,5)	1,30 [0,31; 5,41] p=0,721	1,33 [0,28; 6,41] p=0,721	0,02 [-0,11; 0,16] p=0,718
PLA	37	3 (8,1)			
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>					
IVA	38	4 (10,5)	3,90 [0,46; 33,24] p=0,177	4,24 [0,45; 39,82] p=0,177	0,08 [-0,03; 0,19] p=0,166
PLA	37	1 (2,7)			
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
IVA	38	4 (10,5)	0,65 [0,20; 2,12] p=0,472	0,61 [0,16; 2,36] p=0,472	-0,06 [-0,21; 0,10] p=0,468
PLA	37	6 (16,2)			
<p>a: Mantel-Haenszel-Methode.  b: Berechnung mittels Vierfeldertafel.  Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt.  Die UE nach SOC und PT (innerhalb des SOC) werden nach absteigender Häufigkeit im Ivacaftor-Arm dargestellt.  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>					

UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden insgesamt für acht SOC und fünf PT gemeldet. Bei fünf dieser acht SOC und allen fünf PT traten im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm weniger UE auf. Die beobachteten Unterschiede waren mit einem RR zwischen 0,24 und 0,86 nicht statistisch signifikant. Bei drei der acht SOC traten im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm mehr UE auf. Der beobachtete Unterschied zuungunsten von Ivacaftor war für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit Ereignissen bei 23,7 % der Patienten unter Ivacaftor und 5,4 % der Patienten unter Placebo und einem RR von 4,38 statistisch signifikant zuungunsten von Ivacaftor ( $p=0,026$ ).

Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei diesen UE um jegliche UE handelt und nicht um SUE oder schwere UE ( $CTCAE \geq 3$ ). Dies wird damit begründet, dass die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ weder unter den SUE noch unter den schweren UE ( $CTCAE \geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, gelistet ist (siehe Tabelle 4-79 und Tabelle 4-80). Des Weiteren wurden unter Ivacaftor für diese SOC viele unterschiedliche PT mit jeweils wenigen Ereignissen gemeldet (Fieber 3 Patienten (7,9 %), Fatigue 2 Patienten (5,3 %), Brustkorbschmerz 1 Patient (2,6 %), Leistungsfähigkeit erniedrigt 1 Patient (2,6 %), Unwohlsein 1 Patient (2,6 %) und Reaktion am Ort eines Medizinprodukts 1 Patient (2,6 %)). Keines der gemeldeten UE führte zum Therapieabbruch und ein kausaler Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation war unwahrscheinlich oder es bestand kein Zusammenhang [12] (Tabelle 4-78).

**SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 8 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
IVA	38	2 (5,3)	0,33 [0,07; 1,51] p=0,127	0,29 [0,05; 1,53] p=0,127	-0,11 [-0,25; 0,03] p=0,121
PLA	37	6 (16,2)			
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)</b>					
IVA	38	2 (5,3)	0,33 [0,07; 1,51] p=0,127	0,29 [0,05; 1,53] p=0,127	-0,11 [-0,25; 0,03] p=0,121
PLA	37	6 (16,2)			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
IVA	38	0 (0,0)	k. A.	k. A.	-0,05 [-0,13; 0,02] p=0,146
PLA	37	2 (5,4)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Die UE nach SOC und PT (innerhalb des SOC) werden nach absteigender Häufigkeit im Ivacaftor-Arm dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden für zwei SOC und einen PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-79).

### Schwere UE (CTCAE $\geq 3$ ): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) über 8 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
IVA	38	2 (5,3)	0,65 [0,12; 3,67] p=0,624	0,63 [0,10; 4,00] p=0,624	-0,03 [-0,14; 0,09] p=0,622
PLA	37	3 (8,1)			
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)</b>					
IVA	38	2 (5,3)	0,97 [0,15; 6,56] p=0,978	0,97 [0,13; 7,29] p=0,978	-0,001 [-0,10; 0,10] p=0,978
PLA	37	2 (5,4)			
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>					
IVA	38	1 (2,6)	0,33 [0,04; 2,98] p=0,295	0,31 [0,03; 3,09] p=0,295	-0,06 [-0,16; 0,05] p=0,291
PLA	37	3 (8,1)			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
IVA	38	0 (0,0)	k. A.	k. A.	-0,05 [-0,13; 0,02] p=0,146
PLA	37	2 (5,4)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Die UE nach SOC und PT (innerhalb des SOC) werden nach absteigender Häufigkeit im Ivacaftor-Arm dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

Schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden für drei SOC und einen PT gemeldet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen liegen für keine der in Tabelle 4-80 dargestellten UE vor.

**UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT**

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 8 Wochen, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	RD <sup>b</sup> [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
IVA	38	15 (39,5)	0,86 [0,51; 1,45] p=0,574	0,77 [0,31; 1,92] p=0,574	-0,07 [-0,29; 0,16] p=0,570
PLA	37	17 (46,0)			
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)</b>					
IVA	38	9 (23,7)	0,80 [0,37; 1,70] p=0,557	0,73 [0,26; 2,05] p=0,557	-0,06 [-0,26; 0,14] p=0,553
PLA	37	11 (29,7)			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
IVA	38	12 (31,6)	0,73 [0,40; 1,33] p=0,300	0,61 [0,24; 1,56] p=0,300	-0,12 [-0,33; 0,10] p=0,293
PLA	37	16 (43,2)			
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>					
IVA	38	6 (15,8)	0,45 [0,19; 1,06] p=0,056	0,35 [0,12; 1,04] p=0,056	-0,19 [-0,39; -0,001] p=0,049
PLA	37	13 (35,1)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Die UE nach SOC und PT (innerhalb des SOC) werden nach absteigender Häufigkeit im Ivacaftor-Arm dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]					

UE, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden insgesamt für drei SOC und ein PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-81).

**UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT**

Es wurden bis Woche 8 keine UE berichtet, die zum Therapieabbruch geführt hatten (Tabelle 4-72). Daher erfolgt hier keine Detaildarstellung nach SOC und PT.

*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.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74 % der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d. h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

#### 4.3.1.3.20 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.*

In diesem Abschnitt werden Subgruppenanalysen für die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen
- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 8 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 8 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV1%) über 8 Wochen
- Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen
- Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen

- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen

Für die Endpunkte

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen, lebensbedrohliche UE (CTCAE  $\geq$  4/5)

konnten für die Patienten keine Ereignisse berichtet werden, sodass keine Subgruppenanalysen berechnet werden können. Für die Fragebogen-Version des CFQ-R für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese gemäß IQWiG-Methoden 5.0 regelhaft nur dann durchgeführt werden müssen, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [53].

In der Studie VX12-770-111 wurden folgende Merkmale zur Definition der Subgruppen verwendet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 12 Jahre vs.  $\geq$  12 Jahre)
- FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 70 % vs. 70 bis 90 % vs. > 90 %)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa)
- Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja vs. nein)
- Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs.  $\geq$  5 %)

Diese Subgruppenanalysen waren a priori im SAP für die primären und sekundären Endpunkte sowie für die UE festgelegt. Die „Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ war nur für die sekundären Endpunkte a priori festgelegt, der „Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja vs. nein)“ für die primären und sekundären Endpunkte. Erforderliche Nach-Analysen für a priori nicht festgelegte Endpunkte wurden post hoc im Rahmen der Erstellung dieser Nutzenbewertung berechnet.

Für die Subgruppenanalyse nach Alter wurden die Trennpunkte < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre festgelegt. Für die gepoolten Fragenbogen-Versionen „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ und CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ wurden aufgrund eines Alters der eingeschlossenen Patienten von ≥ 12 Jahren die Trennpunkt davon abweichend gewählt (12-17 Jahre vs. ≥ 18 Jahre). Der Schweregrad der Erkrankung wird durch das Subgruppenmerkmal „FEV<sub>1</sub>% bei Baseline“ adäquat abgebildet.

Die getrennte Darstellung der Ergebnisse nach Region entspricht einer länderspezifischen Darstellung, da die eingeschlossene Studie ausschließlich in Belgien, Frankreich und USA durchgeführt wurde. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren hingegen wird aus statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet.

Das Merkmal „Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für die Endpunkte

- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen

nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkte inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt.

Gemäß einer Anfrage des CHMP nach weiterführenden Informationen, wurden zusätzliche ad hoc-Analysen durchgeführt, um Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen nach Art der vorliegenden CFTR-Mutation zu bestimmen. Da die Studie statistisch nicht darauf ausgelegt war, zu einzelnen Genotypen aussagekräftige Ergebnisse zu liefern, und es sich bei diesen nicht um a priori geplante Analysen handelt, werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht diskutiert.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Dabei wird ein p-Wert  $< 0,05$  als ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation bewertet [53]. Dennoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Um die Rate der „falsch positiven“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können, müsste bei solchen post hoc Analysen eine geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen werden. Eine solche Adjustierung wurde in diesem Nutzendossier allerdings nicht angewandt, da die IQWiG-Methodik ein solches Vorgehen nicht vorsieht [53]. Jedoch ist zu beachten, dass durch das erhöhte Fehlerrisiko 1. Art die Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte kritisch bewertet werden muss.

Bei einem Beleg für Effektmodifikation erfolgen die Darstellung und die Interpretation der Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens auf Subgruppenniveau.

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methoden regelhaft nur dann durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [53].

Gemäß Tragender Gründe werden die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19; [54]).

Die Durchführung von Meta-Analysen auf Subgruppenniveau kommt aufgrund des Vorhandenseins lediglich einer für die Nutzenbewertung relevanten Studie nicht in Betracht.

#### **4.3.1.3.20.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ – RCT**

Es traten keine Todesfälle während der Studie auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Subgruppenanalysen können daher nicht dargestellt werden.

#### 4.3.1.3.20.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-82 dargestellt.

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,6255
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,8586
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,4009
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,0758
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,3035
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b

a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlungsphase, Behandlungssequenz, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter) und FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) adjustiert.  
b: Das Merkmal „Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für diesen Endpunkt nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkt inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt.  
Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: Zusatzanalysen [64]

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-82).

#### 4.3.1.3.20.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-83 dargestellt.

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,6767
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,5780
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,4965
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,0909
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,5565
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlungsphase, Behandlungssequenz, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter) und FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) adjustiert.</p> <p>b: Das Merkmal „Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (&lt; 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für diesen Endpunkt nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkt inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-83).

#### 4.3.1.3.20.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-84 dargestellt.

Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen“

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Absolute Verbesserung (Schwellenwert: &lt; 5 % vs. ≥ 5 %)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,2497
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,2677
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
<b>Absolute Verbesserung (Schwellenwert: &lt; 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
<b>Absolute Verbesserung (Schwellenwert: &lt; 10 % vs. ≥ 10 %)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte.</p> <p>b: Das Merkmal „Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (&lt; 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für diesen Endpunkt nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkt inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-84).

#### 4.3.1.3.20.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-85 dargestellt.

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 8 Wochen“

Merkmals	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Absolutwert des BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,6049
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,2876
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,2716
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,6349
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,3244
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,5726
<b>Altersabhängiger z-Score (Punkte)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,4029
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,4060
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,7223
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,9951
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,2197
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,6939
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlungsphase, Behandlungssequenz, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter) und FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) und jeweiligen kontinuierlichen Baseline-Werten von BMI (absolut oder z-Score) adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-85).

#### 4.3.1.3.20.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-86 dargestellt.

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 8 Wochen“

Merkmale	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Jegliche pulmonale Exazerbation</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,8220
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<b>Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>i. v. Antibiotika behandelungspflichtige pulmonale Exazerbation</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Mittels GEE (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen ≥ 5): Behandlung, Subgruppe, Behandlungssequenz und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% und Alter (ausgenommen Merkmal Alter) und (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-86).

#### 4.3.1.3.20.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,2190
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,9837
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,1639
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,4407
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,1405
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,6452
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen ≥ 5) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung, Subgruppe, Behandlungssequenz und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) und Alter (ausgenommen Merkmal Alter) adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-87).

#### 4.3.1.3.20.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-88 dargestellt.

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen ≥ 5) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung; Behandlung, Subgruppe, Behandlungssequenz und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) und Alter (ausgenommen Merkmal Alter) adjustiert.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-88).

#### 4.3.1.3.20.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-89 dargestellt.

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen ≥ 5) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung; Behandlung, Subgruppe, Behandlungssequenz und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) und Alter (ausgenommen Merkmal Alter) adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-89).

#### 4.3.1.3.20.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-90 dargestellt.

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Jegliche pulmonale Exazerbation</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,2462
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,2090
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A
<b>Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Mittels GEE (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen ≥ 5): Behandlung, Subgruppe, Behandlungssequenz und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach Baseline-Werten von FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) und Alter (ausgenommen Merkmal Alter) und adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-90).

#### 4.3.1.3.20.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-91 dargestellt.

Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,3565
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,2284
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,0220
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,1104
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,5431
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,3827
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlungsphase, Behandlungssequenz, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter) und FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) und kontinuierlichen Baseline-Werten von Schweißchlorid-Konzentration adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Für das Subgruppenmerkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor (Tabelle 4-91). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>								
FEV <sub>1</sub> % bei Baseline: < 70 %								
IVA	13	90,31 ± 25,16	13	48,62 ± 31,73	13	-41,69 ± 29,17	-40,02 [-58,61; -21,44], p=0,0004	-1,86 [-2,83; -0,89], p=0,0006
PLA	13	90,62 ± 26,29	12	87,29 ± 23,78	12	-2,13 ± 10,85		
FEV <sub>1</sub> % bei Baseline: 70 bis 90 %								
IVA	11	94,46 ± 13,78	11	26,77 ± 18,40	11	-67,68 ± 21,14	-60,23 [-77,56; -42,91], p<0,0001	-3,34 [-4,70; -1,99], p<0,0001
PLA	11	90,27 ± 17,81	11	85,09 ± 19,97	11	-5,18 ± 9,64		
FEV <sub>1</sub> % bei Baseline: > 90 %								
IVA	14	95,36 ± 13,69	12	35,17 ± 18,96	12	-60,25 ± 15,44	-50,76 [-59,30; -42,23], p<0,0001	-4,18 [-5,64; -2,72], p<0,0001
PLA	13	101,19 ± 15,30	13	91,96 ± 14,73	13	-9,23 ± 8,38		
<p>a: MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase, Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase), Behandlung×Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>								

Für das Subgruppenmerkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline sind die Effekte der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen gleichgerichtet. Ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied liegt in allen drei Subgruppen vor und ist zugunsten von Ivacaftor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-92).

#### 4.3.1.3.20.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ sowie für die Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sind in den Tabelle 4-93 und Tabelle 4-95 dargestellt. Für die Fragebogen-Version des CFQ-R für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese gemäß IQWiG-Methoden 5.0 regelhaft nur dann durchgeführt werden müssen, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [53].

Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,5107
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,3768
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,3029
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,8340
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,3649
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,3423
<b>CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] – gepoolt</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,1538
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,7297
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,8877
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,4293
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,4030
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,0172

Merkmals	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlungsphase, Behandlungssequenz (bei Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte), Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter) und FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) und Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores adjustiert.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Für die gepoolten Fragebogen-Versionen für Kinder (im Alter von 12-13 Jahren) und für Jugendliche oder Erwachsene (ab einem Alter von 14 Jahren) liegt für das Subgruppenmerkmal Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 ein Beleg für eine Effektmodifikation vor (Tabelle 4-93). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in Tabelle 4-94 dargestellt.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>								
<b>CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] – gepoolt</b>								
<b>Domäne: Atmungssystem</b>								
Veränderung des FEV <sub>1</sub> % von Baseline zu Woche 8: < 5 %								
IVA	16	74,65 ± 19,53	15	76,67 ± 19,27	15	3,15 ± 17,53	2,79 [-4,32; 9,48], p=0,423	0,29 [-0,43; 1,01] p=0,419
PLA	15	68,89 ± 26,04	15	75,93 ± 18,27	15	7,04 ± 17,88		
Veränderung des FEV <sub>1</sub> % von Baseline zu Woche 8: ≥ 5 %								
IVA	14	65,87 ± 16,14	14	81,35 ± 15,50	14	15,48 ± 12,92	15,16 [5,59; 24,73], p=0,004	1,27 [0,44; 2,10] p=0,004
PLA	14	78,57 ± 12,68	14	66,67 ± 20,67	14	-11,91 ± 14,10		

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
a: MMRM: Behandlung, Behandlungsphase und Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV <sub>1</sub> % und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]								

Für das Subgruppenmerkmal FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 in der Domäne "Atmungssystem" sind die Effekte der gepoolten Fragebogen-Versionen für Kinder (im Alter von 12-13 Jahren) und für Jugendliche oder Erwachsene (ab einem Alter von 14 Jahren) gleichgerichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt in der Subgruppe  $\geq 5$  % vor und ist zugunsten von Ivacaftor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] – gepoolt</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,1150
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. $\geq 18$ Jahre)	0,3063
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,7856
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,1159
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,3485
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. $\geq 5$ %)	0,0544
a: Für RR, mittels GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter bei Baseline) und FEV <sub>1</sub> % (ausgenommen Merkmal FEV <sub>1</sub> % bei Baseline) und kontinuierlichen Baseline-Werten von CFQ-R Score adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-95).

#### 4.3.1.3.20.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-96 dargestellt. Für die Fragebogen-Version des CFQ-R für Kinder zwischen 6-11 Jahren (Interviewer-Format) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese gemäß IQWiG-Methoden 5.0 regelhaft nur dann durchgeführt werden müssen, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [53].

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]</b>	
<b>Domäne: körperliches Wohlbefinden</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,1554
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,1352
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,1376
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,2759
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,7221
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,0979
<b>Domäne: Vitalität</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,1665
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,9590
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,6299
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,9436
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,5954
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,4663

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Domäne: Gefühlslage</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,8329
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,8782
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,5600
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	>0,9999
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,2716
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,2543
<b>Domäne: Körperbild</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,1894
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,6724
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,5263
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,2891
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,7009
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,0954
<b>Domäne: Essstörungen</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,9442
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,9830
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,7941
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,5006
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,9414
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,2827

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Domäne: Therapiebelastung</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,4161
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,2059
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,5359
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,8425
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,7834
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,3054
<b>Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,5925
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,1888
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,5232
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,5623
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,8048
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,7503
<b>Domäne: Gewichtsprobleme</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,3051
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,1906
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,5957
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,4317
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,2739
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,8929

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Domäne: gastrointestinale Symptome</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,8679
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,0610
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,2780
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,1003
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,3180
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,6920
<b>Domäne: Schule</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,9130
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,7928
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,7902
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,4314
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,8590
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,6650
<b>CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt</b>	
<b>Domäne: körperliches Wohlbefinden</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,3341
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,2376
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,7242
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,4112
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,8737
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1896

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Domäne: Rollenfunktion</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,8974
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,5466
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,7265
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,1060
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,2965
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,2221
<b>Domäne: Vitalität</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,2280
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,4535
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,2592
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,9108
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,4405
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,7523
<b>Domäne: Gefühlslage</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,5661
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,8270
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,0765
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,4652
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,4900
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,9000

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Domäne: soziale Einschränkung</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,7096
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,3633
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,5827
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,5883
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,5689
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,3992
<b>Domäne: Körperbild</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,9366
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,2262
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,1035
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,8069
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,1521
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,7580
<b>Domäne: Essstörungen</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,5232
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,4932
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,4298
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,7874
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,4783
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,9548

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Domäne: Therapiebelastung</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,4547
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,3979
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,4943
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,7213
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,9959
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,7873
<b>Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,2334
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,1199
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,9141
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,9030
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,1502
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,7342
<b>Domäne: Gewichtsprobleme</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,8834
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,9908
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,2700
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,7955
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,1541
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,8215

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Domäne: gastrointestinale Symptome</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,8299
<b>Alter</b> (12-17 Jahre vs. ≥18 Jahre)	0,0035
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,2478
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,4303
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,0004
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,4449
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlungsphase, Behandlungssequenz (bei Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte), Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter) und FEV<sub>1</sub>% (ausgenommen Merkmal FEV<sub>1</sub>% bei Baseline) und Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Scores adjustiert.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Die gepoolten Ergebnisse der Fragebogen-Version für Kinder (im Alter von 12-13 Jahren) und für Jugendliche oder Erwachsene (ab einem Alter von 14 Jahren) zeigen in der Domäne gastrointestestinale Symptome für die Subgruppenmerkmale Alter und Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline einen Beleg für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-96). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in Tabelle 4-97 dargestellt.

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		adjustierte MMRM-Analyse <sup>a</sup> Mittlere Änderung über 8 Wochen		
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
<b>Studie VX12-770-111</b>									
<b>CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] – gepoolt</b>									
<b>Domäne: gastrointestinale Symptome</b>									
Alter: 12-17 Jahre									
IVA	11	79,80 ± 18,47	10	85,56 ± 16,61	10	7,78 ± 13,91	11	10,42 [4,53; 16,32], p=0,003	1,40 [0,38; 2,42], p=0,010
PLA	9	74,07 ± 18,43	9	77,78 ± 14,70	9	3,70 ± 7,86	9		
Alter: ≥ 18 Jahre									
IVA	19	84,21 ± 16,69	19	85,38 ± 16,17	19	1,17 ± 16,52	19	-0,40 [-5,26; 4,47], p=0,868	-0,04 [-0,68; 0,59], p=0,888
PLA	20	86,11 ± 13,90	20	87,78 ± 13,92	20	1,67 ± 9,03	20		
<b>Domäne: gastrointestinale Symptome</b>									
Infektionsstatus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline: ja									
IVA	17	84,31 ± 16,69	17	83,01 ± 16,72	17	-1,31 ± 10,31	17	-2,81 [-7,01; 1,40], p=0,180	-0,41 [-1,09; 0,27] p=0,227
PLA	18	82,72 ± 17,56	18	85,80 ± 16,08	18	3,09 ± 8,36	18		
Infektionsstatus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline: nein									
IVA	13	80,34 ± 18,23	12	88,89 ± 14,98	12	10,19 ± 19,80	13	11,21 [3,83; 18,60], p=0,005	1,09 [0,20; 1,97] p=0,018
PLA	11	81,82 ± 14,29	11	82,83 ± 12,54	11	1,01 ± 9,24	11		
a: MMRM: Behandlung, Behandlungsphase und Studienzeitpunkt (innerhalb Behandlungsphase) als feste Effekte; der innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelte Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV <sub>1</sub> % und kontinuierlichen Baseline-Werten des CFQ-R Domänen-Score adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]									

Für das Subgruppenmerkmal Alter sind die Effekte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ der gepoolten Fragebogen-Versionen für Kinder (im Alter von 12-13 Jahren) und für Jugendliche oder Erwachsene (ab einem Alter von 14 Jahren) nicht gleichgerichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt in der Subgruppe 12-17 Jahre vor und ist zugunsten von Ivacaftor. Eine Modifikation des Behandlungseffektes kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-97).

Weiterhin sind die Effekte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ gepoolten Fragebogen-Versionen für Kinder (im Alter von 12-13 Jahren) und für Jugendliche oder Erwachsene (ab einem Alter von 14 Jahren) nicht gleichgerichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt in der Subgruppe Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline: nein vor und ist zugunsten von Ivacaftor. Eine Modifikation des Behandlungseffektes kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-97).

#### 4.3.1.3.20.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-98 dargestellt.

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,9115
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,1711
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,5553
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,4054
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,2815
<p>a: für RR, mittels GEE (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen ≥ 5): Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte.  Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-98).

#### 4.3.1.3.20.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-99 dargestellt.

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“

Merkmals	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A
<p>a: für RR, mittels GEE (bei Patientenzahl mit Ereignis in beiden Studienarmen ≥ 5): Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte.  Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-99).

#### 4.3.1.3.20.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“ sind in der Tabelle 4-100 dargestellt.

Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Studie VX12-770-111</b>	
<b>moderate UE (CTCAE ≥ 2)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,7938
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,6624
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	0,7836
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	0,0991
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	0,4068
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,4903
<b>schwere UE (CTCAE ≥ 3)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,1652
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>lebensbedrohliche UE (CTCAE <math>\geq</math> 4/5)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. $\geq$ 12 Jahre)	k. A.
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. $\geq$ 5 %)	k. A.
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte.  Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-100).

#### 4.3.1.3.20.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ sind in der Tabelle 4-101 dargestellt.

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	k. A
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-101).

**4.3.1.3.20.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – RCT**

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ sind in der Tabelle 4-102 dargestellt.

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“

<b>Merkmal</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,5830
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-102).

#### 4.3.1.3.20.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen“ – RCT

Gemäß Tragender Gründe werden die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist ( $RR < 0,5$ ) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19; [54]).

#### UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zur Detaildarstellung UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in der Tabelle 4-103 dargestellt.

Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 8 Wochen, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT

Merkmal	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>
<b>Studie VX12-770-111</b>	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>	
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	k. A.
<b>Alter</b> (<12 Jahre vs. ≥12 Jahre)	0,5037
<b>FEV<sub>1</sub>% bei Baseline</b> (<70 % vs. 70 bis 90 % vs. >90 %)	k. A.
<b>geografische Region</b> (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
<b>Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline</b> (ja vs. nein)	k. A.
<b>Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8</b> (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte.            Gemäß Tragender Gründe werden die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (<math>RR &lt; 0,05</math>) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19; [54]) und falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.            Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.            Quelle: Zusatzanalysen [64]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-103).

**SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT**

Für die Gesamtpopulation liegen für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19, Tabelle 4-79).

**Schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ): Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT**

Für die Gesamtpopulation liegen für schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19, Tabelle 4-80).

**UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT**

Für die Gesamtpopulation liegen für UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19, Tabelle 4-81).

**UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT**

Es wurden bis Woche 8 keine UE berichtet, die zum Therapieabbruch geführt hatten, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.17, Tabelle 4-72).

#### 4.3.1.3.21 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die klinische Phase-III-Studie VX12-770-111 wurde entworfen und durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit CF aufzuzeigen, die eine der folgenden Gating-Mutation im CFTR-Gen tragen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Es wurden Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren eingeschlossen. Die Placebo-kontrollierte Behandlungsphase bestand in der Einnahme von 150 mg Ivacaftor oder Placebo zweimal täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen. In diesem ersten Studienteil wurde die Behandlung nach 8 Wochen im Rahmen einer Washout-Phase ausgesetzt. Danach fand ein Crossover zwischen den Behandlungsarmen statt: Patienten, die zuvor mit Ivacaftor behandelt wurden, erhielten in der zweiten Behandlungsphase Placebo und umgekehrt.

In nachfolgender Tabelle 4-104 werden die Ergebnisse aus den obigen Abschnitten zur RCT (VX12-770-111) zusammengefasst. Pro Endpunkt ist der jeweilige Effektschätzer (adjustierte mittlere Änderung, Hedges' g, RR, Rate Ratio oder HR) inklusive des 95 %-KI und des p-Werts angegeben.

Tabelle 4-104: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

Endpunkt	Effekt	
<b>Mortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse
<b>Morbidität</b>		
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> ) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	13,76 [9,94; 17,57], p<0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,57 [1,05; 2,10], p<0,0001
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> ) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	17,73 [12,80; 22,67], p<0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,50 [0,98; 2,02], p<0,0001

Endpunkt	Effekt	
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen		
absolute Verbesserung		
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	17,77 [2,50; 126,46], p=0,004
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Veränderung des BMI (absolut) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,69 [0,45; 0,92], p<0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,28 [0,77; 1,78], p<0,0001
Veränderung des BMI (z-Score) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,23 [0,07; 0,39], p=0,006
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,02 [0,30; 1,73], p=0,007
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,86 [0,30; 2,44], p=0,777
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen		
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,81 [0,32; 2,04], p=0,656
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-49,63 [-57,80; -41,47], p<0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-2,84 [-3,50; -2,17], p<0,0001

Endpunkt	Effekt			
<b>Lebensqualität</b>				
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen	CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	11,29 [-4,25; 26,84], p=0,135	
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,79 [-0,27; 1,84], p=0,133	
		RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	2,67 [1,09; 6,52], p=0,009	
	CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,38 [-1,27; 16,04], p=0,085	
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,76 [-0,16; 1,67], p=0,099	
	CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	9,88 [4,16; 15,60], p=0,001	
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,88 [0,34; 1,42], p=0,002	
		RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,88; 3,99], p=0,100	
	Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]	Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,70 [-8,86; 16,27], p=0,525
			Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,33 [-0,69; 1,35], p=0,501
		Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,97 [-4,52; 8,47], p=0,501
			Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,31 [-0,71; 1,33], p=0,525
Soziale Einschränkungen		LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,87 [-9,56; 19,31], p=0,447	
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,41 [-0,61; 1,44], p=0,403	
Körperbild		LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,63 [-14,03; 15,28], p=0,924	
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,03 [-0,98; 1,05], p=0,948	
Essstörungen		LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-13,22 [-35,85; 9,41], p=0,204	
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,74 [-1,79; 0,31], p=0,154	

Endpunkt	Effekt	
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,85 [-24,62; 26,32], p=0,938
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,04 [-0,98; 1,05], p=0,939
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-2,08 [-21,83; 17,67], p=0,811
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,11 [-1,13; 0,91], p=0,820
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,23 [1,06; 19,39], p=0,032
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,13 [0,18; 2,08], p=0,022
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,96 [-7,51; 9,43], p=0,800
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,11 [-0,77; 0,99], p=0,800
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,73 [-9,25; 5,80], p=0,623
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,21 [-1,09; 0,67], p=0,630
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-6,00 [-14,27; 2,28], p=0,140
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,71 [-1,62; 0,19], p=0,116
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,63 [-17,02; 9,77], p=0,545
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,21 [-1,09; 0,67], p=0,629
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,80 [-4,27; 17,88], p=0,204
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,52 [-0,37; 1,41], p=0,238
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,18 [-10,94; 8,58], p=0,792
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,11 [-0,99; 0,77], p=0,803
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,92 [-12,99; 9,16], p=0,716
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,15 [-1,02; 0,73], p=0,734

Endpunkt	Effekt	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,45 [0,05; 12,86], p=0,049
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,86 [-0,06; 1,78], p=0,066
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,59 [-10,36; 13,53], p=0,777
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,12 [-0,76; 1,00], p=0,779
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,57 [-3,34; 4,48], p=0,769
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,08 [-0,44; 0,59], p=0,772
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,99 [-1,48; 7,46], p=0,183
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,37 [-0,18; 0,91], p=0,183
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,09 [2,40; 11,78], p=0,004
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,73 [0,17; 1,29], p=0,011
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,42 [-4,48; 5,31], p=0,863
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,05 [-0,47; 0,56], p=0,859
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,05 [-2,78; 4,87], p=0,580
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,14 [-0,38; 0,65], p=0,597
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,00 [-1,44; 9,43], p=0,145
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,38 [-0,14; 0,90], p=0,150
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,40 [-1,13; 5,92], p=0,178
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,31 [-0,21; 0,82], p=0,242
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,94 [-4,36; 8,24], p=0,535
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,17 [-0,35; 0,68], p=0,522

Endpunkt	Effekt	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	8,23 [2,82; 13,64], p=0,004
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,85 [0,29; 1,41], p=0,004
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,52 [-2,68; 11,72], p=0,212
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,36 [-0,19; 0,90], p=0,193
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,68 [-0,47; 7,84], p=0,081
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,40 [-0,12; 0,92], p=0,127
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,88 [0,69; 1,12]; p=0,289
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,56 [0,18; 1,74], p=0,308
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen:		
moderate UE (CTCAE $\geq$ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,51 [0,29; 0,90], p=0,016
schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,49 [0,16; 1,48], p=0,193
lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq$ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,95 [0,64; 5,92], p=0,230
Detailldarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen <sup>b</sup>		
UE, die bei $\geq$ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	4,38 [1,01; 18,94], p=0,026
SUE, die bei $\geq$ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
Schwere UE (CTCAE $\geq$ 3), die bei $\geq$ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
UE, die bei $\geq$ zehn Patienten und $\geq$ 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse

Endpunkt	Effekt
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von <math>\geq 4</math> Punkten.</p> <p>b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.19 präsentiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

### Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen“, „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen“ und „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen“ ergab der Interaktionstest Belege für eine mögliche Effektmodifikation für verschiedene Merkmale (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20). Die Effekte lassen sich nicht konsistent über alle Endpunkte/eine gehäufte Anzahl an Endpunkten beobachten. Es wird daher insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch ein Subgruppenmerkmal ausgegangen.

## 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

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX12-770-111 ermöglichten, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zVT (BSC) durchzuführen. Daher wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich recherchiert.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.16.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (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 werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*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 4-110: 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		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-112: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

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

*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.*

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.16.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

### 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*

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX12-770-111 ermöglichen, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zVT (BSC) durchzuführen. Daher wurde nicht zusätzlich nach weiteren Untersuchungen recherchiert.

#### 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.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.16.**

Nicht zutreffend.

### 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.

Es wurden keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen dargestellt.

## 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**

Bei der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine RCT an Patienten ab 6 Jahren. Da sowohl die Patienten unter aktiver Therapie mit Ivacaftor als auch diejenigen, die Placebo erhielten, weiterhin ihre jeweilige BSC erhielten, bestand im Vergleich zwischen Ivacaftor und Placebo gleichzeitig auch ein direkter Vergleich zwischen Ivacaftor + BSC gegenüber BSC allein.

Trotz der zunächst gering anmutenden Zahl von insgesamt 39 eingeschlossenen Patienten ist diese in Anbetracht der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung und der betrachteten Nicht-G551D-Gating Mutationen als hoch zu betrachten. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie ist innerhalb der ersten 20 Wochen als gering einzustufen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene richtet sich im ersten Schritt nach demjenigen auf Studienebene. Die statistischen Verfahren sind ausreichend beschrieben und valide. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und die Zahl der Studienabbrüche ist mit insgesamt einem Patienten sehr gering.

#### **Validität der herangezogenen Endpunkte**

Als Endpunkte wurden patientenrelevante Parameter und Ereignisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen, deren Validität als hoch einzustufen ist. Dazu gehörten die Beurteilung der Lebensqualität, die Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und des Körpergewichts (als BMI bzw. altersabhängiger z-Score). Darüber hinaus wurden Parameter untersucht (FEV<sub>1</sub>%), die als Surrogat für die Mortalität in dieser Patientenpopulation etabliert sind. Während die krankheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R von den Patienten direkt beurteilt werden kann, erfüllt die FEV<sub>1</sub>% im vorliegenden Nutzendossier demnach eine doppelte Funktion: Zum einen dient dieser Parameter zur Beurteilung der mit CF-assoziierten Morbidität, zum anderen wird er als etablierter Surrogatparameter für die Mortalität verwendet (siehe Abschnitt 4.5.4). Die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen und die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, speziell solcher Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führten bzw. die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten, wurde zusätzlich ausgewertet, in Anlehnung an die Vorgehensweise in den Zulassungsstudien von Ivacaftor für Anwendungsgebiet A.

#### **Evidenzstufe**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht ausschließlich auf den Ergebnissen einer RCT (VX12-770-111) und entspricht somit dem höchstmöglichen Evidenzgrad bei Vorhandensein einer Einzelstudie.

#### **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.*

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden im Folgenden zunächst jeweils auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten der Studie VX12-770-111 eingeschätzt, bevor durch die Gesamtschau dieser Einschätzung auf Endpunktebene das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt bestimmt wird.

Tabelle 4-114: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
<b>Morbidität</b>			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	13,76 [9,94; 17,57], p<0,0001 1,57 [1,05; 2,10], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	17,73 [12,80; 22,67], p<0,0001 1,50 [0,98; 2,02], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 8 Wochen			
absolute Verbesserung Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	17,77 [2,50; 126,46], p=0,004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,69 [0,45; 0,92], p<0,0001 1,28 [0,77; 1,78], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (z-Score) über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,23 [0,07; 0,39], p=0,006 1,02 [0,30; 1,73], p=0,007	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,86 [0,30; 2,44], p=0,777	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,81 [0,32; 2,04], p=0,656	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-49,63 [-57,80; -41,47], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-2,84 [-3,50; -2,17], p<0,0001	
<b>Lebensqualität</b>			
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen			
	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	11,29 [-4,25; 26,84], p=0,135	kein Hinweis auf Zusatznutzen
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,79 [-0,27; 1,84], p=0,133	
	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert	2,67 [1,09; 6,52], p=0,009	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 7,38 [-1,27; 16,04], p=0,085	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,76 [-0,16; 1,67], p=0,099	
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 9,88 [4,16; 15,60], p=0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,88 [0,34; 1,42], p=0,002	
	RR <sup>a</sup> [95 %-KI], p-Wert 1,88 [0,88; 3,99], p=0,100	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,70 [-8,86; 16,27], p=0,525	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,33 [-0,69; 1,35], p=0,501	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,97 [-4,52; 8,47], p=0,501	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,71; 1,33], p=0,525	
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,87 [-9,56; 19,31], p=0,447	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,41 [-0,61; 1,44], p=0,403	
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,63 [-14,03; 15,28], p=0,924	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,03 [-0,98; 1,05], p=0,948	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -13,22 [-35,85; 9,41], p=0,204	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,74 [-1,79; 0,31], p=0,154	
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,85 [-24,62; 26,32], p=0,938	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,04 [-0,98; 1,05], p=0,939	

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -2,08 [-21,83; 17,67], p=0,811 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,11 [-1,13; 0,91], p=0,820	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 10,23 [1,06; 19,39], p=0,032 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 1,13 [0,18; 2,08], p=0,022	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,96 [-7,51; 9,43], p=0,800 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,11 [-0,77; 0,99], p=0,800	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -1,73 [-9,25; 5,80], p=0,623 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,21 [-1,09; 0,67], p=0,630	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -6,00 [-14,27; 2,28], p=0,140 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,71 [-1,62; 0,19], p=0,116	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -3,63 [-17,02; 9,77], p=0,545 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,21 [-1,09; 0,67], p=0,629	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 6,80 [-4,27; 17,88], p=0,204 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,52 [-0,37; 1,41], p=0,238	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -1,18 [-10,94; 8,58], p=0,792 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,11 [-0,99; 0,77], p=0,803	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-1,92 [-12,99; 9,16], p=0,716	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,15 [-1,02; 0,73], p=0,734	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,45 [0,05; 12,86], p=0,049	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,86 [-0,06; 1,78], p=0,066	
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,59 [-10,36; 13,53], p=0,777	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,12 [-0,76; 1,00], p=0,779	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt			
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,57 [-3,34; 4,48], p=0,769	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,08 [-0,44; 0,59], p=0,772	
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,99 [-1,48; 7,46], p=0,183	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,37 [-0,18; 0,91], p=0,183	
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,09 [2,40; 11,78], p=0,004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,73 [0,17; 1,29], p=0,011	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,42 [-4,48; 5,31], p=0,863	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,05 [-0,47; 0,56], p=0,859	

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,05 [-2,78; 4,87], p=0,580 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,14 [-0,38; 0,65], p=0,597	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,00 [-1,44; 9,43], p=0,145 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,38 [-0,14; 0,90], p=0,150	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 2,40 [-1,13; 5,92], p=0,178 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,21; 0,82], p=0,242	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,94 [-4,36; 8,24], p=0,535 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,17 [-0,35; 0,68], p=0,522	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 8,23 [2,82; 13,64], p=0,004 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,85 [0,29; 1,41], p=0,004	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,52 [-2,68; 11,72], p=0,212 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,36 [-0,19; 0,90], p=0,193	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,68 [-0,47; 7,84], p=0,081 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,40 [-0,12; 0,92], p=0,127	kein Hinweis auf Zusatznutzen
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert 0,88 [0,69; 1,12], p=0,289	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert 0,56 [0,18; 1,74], p=0,308	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor		
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen:	moderate UE (CTCAE $\geq 2$ )	RR [95 %-KI], p-Wert	0,51 [0,29; 0,90], p=0,016	Hinweis auf geringeren Schaden
	schwere UE (CTCAE $\geq 3$ )	RR [95 %-KI], p-Wert	0,49 [0,16; 1,48], p=0,193	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
	lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq 4/5$ )	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden	
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,95 [0,64; 5,92], p=0,230	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen <sup>b</sup>  UE, die bei $\geq 10$ % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind  Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	4,38 [1,01; 18,94], p=0,026	Hinweis auf höheren Schaden	
SUE, die bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden	
Schwere UE (CTCAE $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden	
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden	
a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von $\geq 4$ Punkten. b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.19 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Unterstützend zu diesen Ergebnissen werden die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 nach 24 Wochen (Behandlungssequenz 2 Teil 1 + offene Behandlungsphase Teil 2) (Tabelle 4-115) und die supportive Rollover-Studie VX12-770-112 deskriptiv dargestellt (Tabelle 4-116) [9]. Diese Langzeitdaten der Studien VX12-770-111 und VX12-770-112 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Alle 36 Patienten, die Teil 1 der Studie VX12-770-111 abgeschlossen hatten, wurden in Teil 2 der Studie eingeschlossen und über weitere 16 Wochen ausschließlich mit Ivacaftor Open-label behandelt. Kein Patient brach diesen Studienteil früher ab. In der nachfolgenden (Tabelle 4-115) werden die Langzeitdaten nach Woche 24 des Studienarms, in dem die Patienten in der Behandlungsphase 2 mit Ivacaftor behandelt wurden (PLA → IVA; N = 18), dargestellt. Der Baseline-Wert stellt hierbei den Wert dar, der in Teil 1 der Studie zu Beginn der zweiten Behandlungsphase erhoben wurde. Somit bildet die hier dargestellte Studienperiode von 24 Wochen den Studienteil ab, in dem Patienten über 24 Wochen ohne Unterbrechung Ivacaftor verabreicht bekommen haben.

Tabelle 4-115: Übersicht über die Langzeitdaten nach 24 Wochen der Studie VX12-770-111

Endpunkt		Effekt
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>		
Todesfälle zwischen Woche 20 und 36 (Teil 2) <sup>b</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	0,0 (0,0)
<b>Morbidität</b>		
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen <sup>c</sup>	mittlere Änderung ± SD	13,53 ± 10,18
Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen <sup>c</sup>	mittlere Änderung ± SD	19,92 ± 19,46
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 24 Wochen <sup>c</sup> – absolute FEV <sub>1</sub> %-Verbesserung als Responderdefinition	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	< 5 %: 4 (22,2) ≥ 5 %: 14 (77,8) < 7,5 %: 6 (33,3) ≥ 7,5 %: 12 (66,7) < 10 %: 6 (33,3) ≥ 10 %: 12 (66,7)
Veränderung des BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (absolut) über 24 Wochen <sup>c</sup>	mittlere Änderung ± SD	1,26 ± 0,76
Veränderung des BMI (z-Score) über 24 Wochen <sup>c</sup>	mittlere Änderung ± SD	0,42 ± 0,28 <sup>d</sup>
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen <sup>c</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n	3
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen <sup>c</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n	2

Endpunkt		Effekt
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen <sup>c</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n	1
Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 24 Wochen <sup>c</sup>	mittlere Änderung ± SD	-59,24 ± 32,57
<b>Lebensqualität<sup>e</sup></b>		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen <sup>c</sup> [Kinder 6-11 Jahre]	mittlere Änderung ± SD	5,00 ± 17,28 <sup>f</sup>
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen <sup>c</sup> [Eltern/Erziehungsberechtigte]	mittlere Änderung ± SD	28,52 ± 16,28 <sup>g</sup>
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen <sup>c</sup> [Kinder 6-11 Jahre]		
Körperliches Wohlbefinden		4,44 ± 9,13 <sup>f</sup>
Gefühlslage		7,50 ± 12,29 <sup>f</sup>
Soziale Einschränkungen		2,86 ± 24,65 <sup>f</sup>
Körperbild	mittlere Änderung ± SD	8,89 ± 12,17 <sup>f</sup>
Essstörungen		-2,22 ± 35,49 <sup>f</sup>
Therapiebelastung		-4,44 ± 16,85 <sup>f</sup>
Gastrointestinale Symptome		0,00 ± 33,33 <sup>f</sup>
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen <sup>c</sup> [Eltern/Erziehungsberechtigte]		
Körperliches Wohlbefinden		6,79 ± 9,78 <sup>g</sup>
Vitalität		6,67 ± 7,30 <sup>g</sup>
Gefühlslage		-7,78 ± 5,02 <sup>g</sup>
Körperbild		-3,70 ± 11,48 <sup>g</sup>
Essstörungen	mittlere Änderung ± SD	-2,78 ± 12,55 <sup>g</sup>
Therapiebelastung		-3,70 ± 21,85 <sup>g</sup>
Subjektive Gesundheitseinschätzung		12,96 ± 8,36 <sup>g</sup>
Gewichtsprobleme		5,56 ± 13,61 <sup>g</sup>
Gastrointestinale Symptome		3,70 ± 20,69 <sup>g</sup>
Schule		9,26 ± 23,74 <sup>g</sup>
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit UE zwischen Woche 20 und 36 (Teil 2) <sup>b</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	15 (83,3)
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) zwischen Woche 20 und 36 (Teil 2) <sup>b</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	0 (0,0)

Endpunkt	Effekt
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE zwischen Woche 20 und 36 (Teil 2) <sup>b</sup>	
moderate UE (CTCAE $\geq$ 2)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)	
lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq$ 4/5)	
Anzahl der Patienten mit UE zwischen Woche 20 und 36 (Teil 2), die zum Therapieabbruch führten <sup>b</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
Anzahl der Patienten mit UE zwischen Woche 20 und 36 (Teil 2), die mit der Studienmedikation assoziiert waren <sup>b, h</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
Die Langzeitdaten zu Woche 24 der Studie VX12-770-111 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.	
a: Anteil der Patienten, die als Todesfälle in Teil 2 der Studie (zwischen Woche 20 und 36) gemeldet wurden, wurden im Rahmen der unterwünschten Ereignisse erhoben.	
b: Die Ergebnisse werden für Teil 2 der Studie VX12-770-111 (zwischen Woche 20 und 36) dargestellt. Eine Analyse zwischen Woche 12 und 36 liegt nicht vor.	
c: Für die Analyse nach 24 Wochen wurde der Baseline-Wert der zweiten Behandlungsperiode in Teil 1 herangezogen.	
d: In dieser Analyse konnten zum Analysezeitpunkt 10 Patienten (von 18 Patienten) erhoben werden.	
e: Die gepoolte Analyse CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] liegt zu Woche 24 nicht vor und wird deshalb hier nicht dargestellt.	
f: Für den CFQ-R-Fragebogen [Kinder 6-11 Jahre] konnten für 5 von 18 Patienten Daten erhoben werden.	
g: Für den CFQ-R-Fragebogen [Eltern/Erziehungsberechtigte] konnten für 6 von 18 Patienten Daten erhoben werden.	
h: Es wurden alle UE erfasst, für die ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]	

Bei der Rollover-Studie VX12-770-112 handelt es sich um eine multizentrische, nicht randomisierte, zweiarmige, Open-label Phase-III-Studie, die durchgeführt wurde, um die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Ivacaftor in Patienten mit CF im Alter von  $\geq$  6 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im CFTR-Gen vorliegt, nachzuweisen. Die Studie beinhaltet zwei Behandlungsarme, einen Ivacaftor-Arm und einen Beobachtungsarm, in dem die Patienten kein Prüfpräparat erhielten. Der Beobachtungsarm diente lediglich der Überprüfung der Sicherheit, es wurden bei diesen Patienten keine Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die Studiendauer betrug insgesamt 104 Wochen ( $\pm$  4 Wochen).

Die Patienten waren zuvor in den Studien VX11-770-110 (Patienten mit R117H-CFTR Mutation), VX12-770-111 (Patienten mit „nicht-G551D“-CFTR Gating-Mutation) oder VX12-770-113 (Patienten mit phänotypischem oder molekularem Nachweis einer Restfunktion des CFTR und, die ein Responsekriterium in der initialen Studie erfüllt haben) eingeschlossen.

Im vorliegenden Dossier in Tabelle 4-116 werden nur die Langzeitdaten der Patienten, die vorher in der Studie VX12-770-111 eingeschlossen waren, dargestellt.

Tabelle 4-116: Übersicht über die Ergebnisse der Studie VX12-770-112

Endpunkt		Effekt <sup>a</sup>
<b>Mortalität<sup>b</sup></b>		
Todesfälle über 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	0,0 (0,0)
<b>Morbidität</b>		
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 104 Wochen	LS-MW ± SE; p-Wert	4,3 ± 2,3 <sup>c</sup> ; 0,066
Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 104 Wochen	mittlere Änderung ± SD	6,1 ± 6,9 <sup>c</sup>
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) nach 48 Wochen – absolute FEV <sub>1</sub> %-Änderungen als Responderdefinition	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	< 3,5 %: 13 (37,1)
		≥ 3,5 %: 22 (62,9)
		< 5 %: 18 (51,4)
		≥ 5 %: 17 (48,6)
		< 7,5 %: 24 (68,6)
		≥ 7,5 %: 11 (31,4)
Veränderung des BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (absolut) über 104 Wochen	mittlere Änderung ± SD	< 10 %: 27 (77,1)
		≥ 10 %: 8 (22,9)
Veränderung des BMI (z-Score) über 104 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,16 ± 1,37 <sup>c</sup>
Veränderung des BMI (z-Score) über 104 Wochen	mittlere Änderung ± SD	-0,38 ± 0,46 <sup>d</sup>
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	18 (51,4)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	4 (11,4)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	7 (20,0)

Endpunkt		Effekt <sup>a</sup>	
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis [95 %-KI]	Tag 0 bis 15	0,886 [0,724; 0,955]
		Tag 16 bis 84	0,800 [0,626; 0,899]
		Tag 85 bis 168	0,714 [0,534; 0,835]
		Tag 169 bis 252	0,685 [0,504; 0,812]
		Tag 253 bis 336	0,580 [0,393; 0,728]
		Tag 337 bis 420	0,580 [0,393; 0,728]
		Tag 421 bis 504	0,522 [0,323; 0,688]
		Tag 505 bis 588	0,457 [0,251; 0,641]
		Tag 589 bis 672	0,374 [0,165; 0,584]
		Tag 673 bis 728	0,374 [0,165; 0,584]
	Tag > 728	k. A.	
Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 104 Wochen	LS-MW ± SE; p-Wert	-42,3 ± 5,8 <sup>c</sup> ; <0,0001	
<b>Lebensqualität</b>			
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen	LS-MW ± SE; p-Wert	4,0 ± 3,9; 0,299 <sup>c</sup>	
Responderanalysen für Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen (Schwellenwert: Score-Zunahme ≥ 4 Punkte)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	< 4 Punkte: 19 (54,3) ≥ 4 Punkte: 16 (45,7)	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 104 Wochen			
Körperliches Wohlbefinden		-0,5 (6,3) <sup>c</sup>	
Rollenfunktion		5,6 (10,1) <sup>e</sup>	
Vitalität		-5,6 (6,8) <sup>e</sup>	
Gefühlslage		1,2 (3,8) <sup>c</sup>	
Soziale Einschränkungen		-0,9 (11,2) <sup>c</sup>	
Körperbild		-0,6 (1,9) <sup>c</sup>	
Essstörungen		-3,7 (7,9) <sup>c</sup>	
Therapiebelastung	mittlere Änderung	2,5 (7,4) <sup>c</sup>	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	± SD	0,0 (7,0) <sup>e</sup>	
Gewichtsprobleme		-5,6 (13,6) <sup>e</sup>	
Gastrointestinale Symptome		-2,5 (22,1) <sup>c</sup>	

Endpunkt		Effekt <sup>a</sup>
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	32 (91,4)
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	6 (17,1)
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 104 Wochen		
moderate UE (CTCAE $\geq$ 2)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	44 (68,5)
schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)		11 (31,4)
lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq$ 4/5)		0 (0,0)
Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	0 (0,0)
Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren <sup>f</sup>	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	7 (20,0)
<p>Die Daten der Studie VX12-770-112 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>a: Es sind die Langzeitdaten von Patienten aller Altersgruppen (35 Patienten), bei denen eine „nicht-G551D“-CFTR Gating-Mutation vorliegt und die in der Studie VX12-770-111 eingeschlossen waren, dargestellt.</p> <p>b: Anteil der Patienten, die als Todesfälle in der Studie bis Woche 104 gemeldet wurden, wurden im Rahmen der unterwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>c: In dieser Analyse konnten zum Analysezeitpunkt 9 Patienten (von 35 Patienten) erhoben werden.</p> <p>d: In dieser Analyse konnten zum Analysezeitpunkt 7 Patienten (von 35 Patienten) erhoben werden.</p> <p>e: In dieser Analyse konnten zum Analysezeitpunkt 6 Patienten (von 35 Patienten) erhoben werden.</p> <p>f: Es wurden alle UE erfasst, für die ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX12-770-112 [9]</p>		

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, bezüglich der in Tabelle 4-114 gegebenen Einschätzung über das Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens kommentiert.

### **Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der verbesserten Lungenfunktion**

In der Studie VX12-770-111 wurde das FEV<sub>1</sub>% als primärer Endpunkt zur Bestimmung der Lungenfunktion gewählt. Dieser Parameter fungiert als einer der Indikatoren für das Ausmaß der mit CF-assoziierten Lungenerkrankung und damit als zentraler Morbiditätsparameter. Dies entspricht dem allgemeinen Konsens der Fachkreise sowie den Richtlinien der EMA [65].

Unter der Behandlung mit Ivacaftor wurden substanzielle, konsistente und statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion nachgewiesen.

***Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen***

Die absoluten Veränderungen über die Studiendauer von 8 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 13,76 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant.

Durch die zusätzlich zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen der FEV<sub>1</sub>% wird deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion eine klinische Relevanz besitzt.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen eine mittlere absolute Änderung des FEV<sub>1</sub>% über 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert von 13,53 %; das entspricht einem nochmaligen deutlichen Gewinn an Lungenfunktion im Vergleich zu 8,13 % in den ersten 8 Wochen Therapie mit Ivacaftor (Tabelle 4-115).

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112, die ebenfalls unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen über 104 Wochen hinsichtlich der absoluten Änderung des FEV<sub>1</sub>% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-116).

***Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen***

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 8 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 17,73 % im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Zudem liegt eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen eine mittlere relative Änderung des FEV<sub>1</sub>% über 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert von 19,92 %; das entspricht einem nochmaligen deutlichen Gewinn an Lungenfunktion im Vergleich zu 11,44 % in den ersten 8 Wochen Therapie mit Ivacaftor (Tabelle 4-115).

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112, die ebenfalls unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen über 104 Wochen hinsichtlich der relativen Änderung des FEV<sub>1</sub>% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-116).

***Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen***

Hinsichtlich der absoluten Veränderungen über die Studiendauer von 8 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) wurden Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten durchgeführt.

Die Responderrate für die absoluten Veränderungen des FEV<sub>1</sub>% zeigte für den Schwellenwert von 5 % mit einem relativen Risiko von 17,8 eine signifikante Verbesserung im Ivacaftor-Arm und somit einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Ca. 48 % der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen absoluten Schwellenwert in der Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% von 5 %. Immer noch 42 % der Patienten verbessern sich um mehr als 10 % in dem FEV<sub>1</sub>% nach Behandlung mit Ivacaftor. Im Placebo-Arm erreicht kein Patient eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% um  $\geq 7,5$  %.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Zudem stützen die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111(Tabelle 4-115) und der Studie VX12-770-112 ebenfalls die vorherigen Ergebnisse (Tabelle 4-116).

Da es sich bei Ivacaftor um die erste Therapieoption handelt, die an der Fehlfunktion des CFTR-Proteins ansetzt und sich damit bedeutsam von der BSC unterscheidet, handelt es sich bei dem dargestellten Behandlungseffekt bezüglich der Lungenfunktion um eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte Verbesserung. Diese ist ausgeprägt, signifikant, klinisch relevant und nachhaltig.

Eine direkte Beurteilung des therapeutischen Effekts von Ivacaftor auf die mit CF-assoziierte Mortalität ist nicht möglich, da sich langjährige prospektive Studien zur Patientensterblichkeit neben ethischen Bedenken aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie insbesondere der nicht-G551D-Gating-Mutationen praktisch nicht realisieren lassen. Als Surrogatparameter dient die oben beschriebene Lungenfunktion der Patienten (siehe Abschnitt 4.5.4).

***Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich eines verbesserten Körpergewichts (BMI)***

Die im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers durchgeführten Analysen des Körpergewichts betreffen sowohl den BMI als auch der alters- und geschlechtsabhängige z-Score. Die Normierung anhand des z-Scores war für Patienten bis 20 Jahren möglich und erlaubt einen Vergleich des Ernährungszustands der untersuchten Patientenpopulationen mit der Gesamtpopulation (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.5).

***Morbidität: Veränderung des BMI (absolut, z-Score) über 8 Wochen***

Die Behandlung mit Ivacaftor über 8 Wochen führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsam verbesserten Ernährungssituation im Sinne eines verbesserten BMI. Der Behandlungseffekt bezüglich des BMI mit Ivacaftor vs. Placebo betrug 0,69 ( $p < 0,0001$ ). Der Behandlungseffekt bezüglich des altersabhängigen z-Scores des BMI betrug 0,23 Punkte ( $p = 0,006$ ). Diese Effekte sind in beiden Fällen klinisch relevant (standardisiertes Effektmaß Hedges' g).

Grundsätzlich zeigten die mit Ivacaftor behandelten Patienten demnach eine stärker ausgeprägte Tendenz zur Verbesserung des Körpergewichts als die mit alleiniger BSC behandelten. Der Effekt ist ausgeprägt, signifikant, klinisch relevant und nachhaltig.

Nach insgesamt 24 Wochen betrug in der Studie VX12-770-111 (Langzeitdaten) die mittlere Zunahme des BMI gegenüber dem Ausgangswert 1,26 kg/m<sup>2</sup>; auch hier zeigte sich ein im Verlauf weiterhin zunehmender Gewinn an Körpergewicht, der entsprechende Vergleichswert nach 8 Wochen betrug 0,75 kg/m<sup>2</sup> (Tabelle 4-115).

### **Nachweis der Wirkung von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanalproteins über die Konzentration von Chloridionen im Schweiß**

Aufgrund der Tatsache, dass ein funktionsgestörter CFTR-Kanal in den Zellen der Schweißkanäle zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen aus dem Extrazellulärbereich in die Zelle führt, weisen Patienten mit CF eine höhere Konzentration von Chloridionen im Schweiß auf als Gesunde [36]. Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen [66].

#### ***Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen***

Im Rahmen der beschriebenen Studie führte die Behandlung mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß auf einen mittleren Wert von 37,46 mmol/l (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11).

Der Behandlungseffekt zugunsten von Ivacaftor liegt absolut bei statistisch signifikanten -49,63 mmol/l und ist klinisch relevant (standardisiertes Effektmaß Hedges' g).

Die Konzentration von Chloridionen im Schweiß dient als diagnostisches Werkzeug zur Ermittlung der CFTR-Funktion und erlaubt im Rahmen dieses Nutzendossiers die Feststellung, dass Ivacaftor die Funktion des CFTR-Proteins verbessert. Ivacaftor führte zu einer schnellen Reduktion der Konzentration von Chlorid im Schweiß. Diese Ergebnisse bestätigen die Modulationsfunktion von Ivacaftor auf das CFTR-Protein. Diese Tatsache spiegelt sich auch in der Verbesserung der Lungenfunktion wider. Diese war ausgeprägt, signifikant und nachhaltig.

Der unter Ivacaftor verbesserte Schweißchlorid-Wert der Patienten zeigte sich im Verlauf der zusätzlichen 16 Wochen der Studie VX12-770-111 (Langzeitdaten) absolut stabil mit einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von -55,82 mmol/l nach 8 Wochen und -59,24 mmol/l nach 24 Wochen (Tabelle 4-115). Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 über 104 Wochen, die genauso wie die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen ebenfalls eine signifikante Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß (Tabelle 4-116).

### **Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der Lebensqualität**

Als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in Studie VX12-770-111 der Fragebogen CFQ-R herangezogen, den die Patienten selbst oder mit Unterstützung durch den Prüfarzt, die Eltern oder Betreuer ausfüllten. Eine besonders große Rolle kam dabei der Domäne „Atmungssystem“ zu, da die subjektive Wahrnehmung des Ausmaßes der Lungenerkrankung die größte Relevanz für Patienten mit CF hat. Eine Differenz von mindestens vier Punkten zwischen den mit Ivacaftor und mit der BSC allein behandelten Patienten wurde zuvor unabhängig als MCID ermittelt [50].

#### ***Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ und den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen***

Die Veränderungen in der Domäne „Atmungssystem“ sind in den drei Fragebogen-Versionen in der Größenordnung von 7,4 und 11,3 Punkten im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich für den gepoolten CFQ-R für Kinder zwischen 12-13 Jahren und CFQ-R für Jugendliche oder Erwachsene mit einer Veränderung von 9,9 Punkten statistisch signifikant ( $p=0,001$ ) und klinisch relevant (standardisiertes Effektmaß Hedges'  $g$ ). Die fehlende Signifikanz des Effekts in den anderen beiden Versionen des Fragebogen ist vermutlich der jeweiligen geringen Fallzahl ( $N=8-10$ ) geschuldet. Die Responderrate der Version CFQ-R für Kinder zwischen 6-11 Jahren ist mit 100 % im Vergleich zu Placebo zudem deutlich höher und im Gruppenvergleich statistisch signifikant ( $p=0,009$ ).

Auch in weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestanden statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor:

- Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ (Eltern und Erziehungsberechtigte) mit einem Behandlungseffekt von 10,23 Punkten,  $p = 0,032$ )
- Domäne „Gastrointestinale Symptome“ (Eltern und Erziehungsberechtigte mit einem Behandlungseffekt von 6,45 Punkten,  $p = 0,049$ )
- Domäne „Vitalität“ ([Kinder] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt) mit einem Behandlungseffekt von 7,09 Punkten,  $p = 0,004$ )
- Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ ([Kinder] und [Jugendliche oder Erwachsene]) mit einem Behandlungseffekt von 8,23 Punkten,  $p = 0,004$ )

In Anbetracht der dargelegten Ergebnisse besteht eine ausgeprägte und signifikante Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere eine nachhaltige Verbesserung im Bereich „Atmungssystem“, unter der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber alleiniger BSC. Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 und die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112, die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, unterstützen die Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor.

***Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen***

Moderate UE (CTCAE  $\geq 2$ ) traten unter Ivacaftor über 8 Wochen signifikant weniger auf als unter Placebo ( $p=0,016$ ). Während für 11 Patienten des Ivacaftor-Arms (29,0 %) ein moderates UE gemeldet wurde, waren im Placebo-Arm 21 Patienten (56,8 %) von einem moderaten UE betroffen. Für das Auftreten von schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor. Lebensbedrohliche UE (CTCAE  $\geq 4/5$ ) wurden über die Beobachtungsperiode nicht gemeldet.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte Verringerung moderater Nebenwirkungen vor, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 und die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, verdeutlichen das gute Sicherheitsprofil von Ivacaftor bei einer Langzeitbehandlung (Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116).

***Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen***

UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden insgesamt für acht SOC und fünf PT gemeldet. Lediglich für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ liegt mit Ereignissen bei 23,7 % der Patienten unter Ivacaftor und 5,4 % der Patienten unter Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,026$ ) im Gruppenvergleich vor. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei diesen UE um jegliche UE handelt und nicht um SUE oder schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ). Dies wird damit begründet, dass die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ weder unter den SUE noch unter den schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, gelistet ist. Des Weiteren wurden unter Ivacaftor für diese SOC viele unterschiedliche PT mit jeweils wenigen Ereignissen gemeldet („Fieber“ drei Patienten (7,9 %), „Fatigue“ zwei Patienten (5,3 %), „Brustkorbschmerz“ ein Patient (2,6 %), „Leistungsfähigkeit erniedrigt“ ein Patient (2,6 %), „Unwohlsein“ ein Patient (2,6 %) und „Reaktion am Ort eines Medizinprodukts“ ein Patient (2,6 %)). Keines der gemeldeten UE führte zum Therapieabbruch und ein kausaler Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation war unwahrscheinlich oder es bestand kein Zusammenhang [12].

Bei Betrachtung aller Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit wird in der Gesamtschau bei einer Behandlung mit Ivacaftor daher nicht von einem erhöhten Schadenspotenzial ausgegangen.

### **Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich weiterer Endpunkte**

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder höheren Schaden. Hierbei ist positiv hervorzuheben, dass bei Behandlung mit Ivacaftor auch keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwerere Nebenwirkungen beobachtet wurden. Die Langzeitdaten zu Ivacaftor unterstützen diese Ergebnisse zur Sicherheit. In Teil 2 der Studie VX12-770-111 zeigten sich bezüglich der Inzidenzen der häufigsten Nebenwirkungen auch nach einer weiteren 16-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor keine Auffälligkeiten. In der Studie VX12-770-112 brach kein Patient die Therapie mit Ivacaftor ab, sechs Patienten erfuhren ein SUE.

### **Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens**

- Bei Patienten mit CF ab 6 Jahren, bei denen eine nicht-G551D-Gating-Mutation (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) vorliegt, führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Vergleich zur alleinigen BSC. FEV<sub>1</sub>% ist zudem ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF.
- Die beobachtete Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß verdeutlicht eine bisher nicht erreichte Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion in der CF-Therapie.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt zu statistisch signifikanten Verbesserungen bezüglich des altersentsprechenden Gewichts gegenüber der alleinigen BSC und zeigt somit bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen.
- Es ist aufgrund der signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion und der Gewichtszunahme von einer Verbesserung der Morbiditätsrisiken unter der Therapie mit Ivacaftor im Vergleich mit BSC auszugehen.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R-Fragebogen (gepoolte Version für Kinder zwischen 12-13 Jahren und für Jugendliche oder Erwachsene) gegenüber der alleinigen BSC.
- Unter Ivacaftor treten signifikant weniger moderate UE auf. Die geringe Inzidenz von SUE zeigt weiterhin die Verträglichkeit der Therapie mit Ivacaftor im Dosierungsregime von zweimal täglich 150 mg im Zeitraum von 8 Wochen. Zudem traten im gesamten Studienverlauf keine Todesfälle auf.

Auf Basis der zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität, Lebensqualität sowie der Sicherheit und Verträglichkeit, hinsichtlich derer bei Behandlung mit Ivacaftor in den genannten Endpunkten beträchtliche Zusatznutzenbelege resultieren, wird der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen BSC im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als **beträchtlich** eingestuft.

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX12-770-111 wird die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Der Großteil der in die Studie VX12-770-111 eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Abstammung (74 - 95 %), d. h. es ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 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 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

### **4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien bzw. weiterer Untersuchungen vorgelegt.

### **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<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

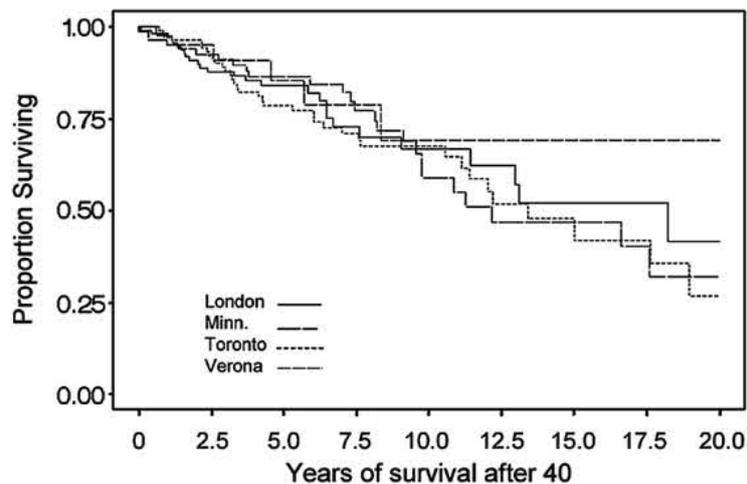
<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*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.*

### **FEV<sub>1</sub> als Prädiktor für Mortalität bei CF**

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit der CF-assoziierten Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen [67]. Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien nicht praktisch realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Minn.) (USA), Toronto (Canada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren [68] und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4-7).



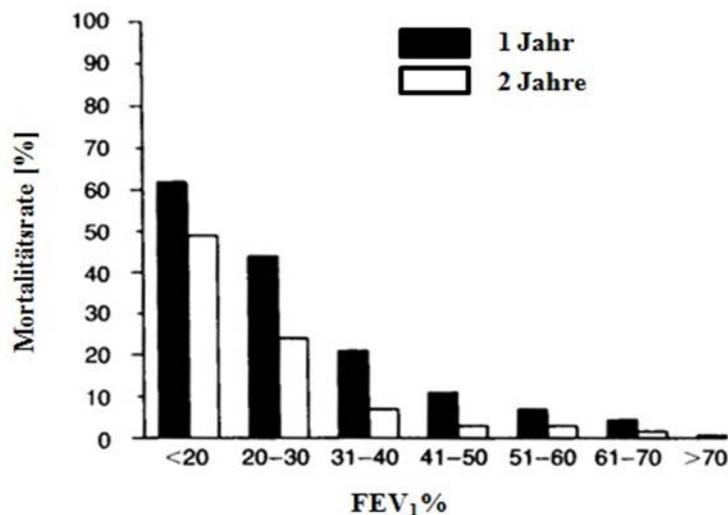
Quelle: [68]

Abbildung 4-7: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2 - 1,6 %/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 [69]. Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des FEV<sub>1</sub> als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben mit höchster Evidenz (Evidenzgrad A) etabliert [21]. Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [70]. Ebenso wird FEV<sub>1</sub> 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 [71]. Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV<sub>1</sub> im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV<sub>1</sub>%) [21].

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde FEV<sub>1</sub>% als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert [72]. Abbildung 4-8 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV<sub>1</sub>%.



Quelle: [72]

Abbildung 4-8: 1- und 2-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV<sub>1</sub>%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte HR für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% betrug in dieser Studie 2,0 (95 %-KI: [1,9; 2,2], p<0,001). Bei einem FEV<sub>1</sub> < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50 %-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden zwei Jahren vorhergesagt [72]. Eine weitere Untersuchung [62] berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p < 0,001) für eine Zunahme von 1 % des FEV<sub>1</sub>%, welches einem HR von 1,8 für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% entspricht.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV<sub>1</sub>% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV<sub>1</sub>% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte [73].

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 das Alter, Geschlecht und der z-Score des altersabhängigen Gewichts), das FEV<sub>1</sub>% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität [11]. Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV<sub>1</sub>%, welches einem HR von 1,5 für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% entspricht. Weitere Untersuchungen [74, 75] zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität.

Vor diesem Hintergrund sei hier auf aktuelle Untersuchungen von Registerdaten zu Ivacaftor über 5 Jahre aus den USA und dem Vereinigten Königreich hingewiesen, die zeigen, dass die Therapie mit Ivacaftor mit signifikanten Überlebensvorteilen assoziiert [63].

Die allgemeine Akzeptanz des FEV<sub>1</sub>% 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<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt [21]. Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das BfArM für den Parameter FEV<sub>1</sub>% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen [22].

#### 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 4-118: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX12-770-111	[12]	[56-58]	[59]	[64]

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0009. 2014.
2. 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 (neues Anwendungsgebiet). 2015.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten (Stand: Januar 2019). 2019.
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel (Stand: Januar 2019). 2019.
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2019). 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2019-B-073). 2019.
8. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition; 2017. Adresse: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
9. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX12-770-112 A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. 2016.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013.
11. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. American journal of epidemiology. 2001;153:345-52.

12. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX12-770-111. A Phase 3, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D-CFTR Gating Mutation. 2014.
13. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
14. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013;187:1219-25.
15. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
16. Vertex Pharmaceuticals Inc. Ivacaftor (Kalydeco) - Clinical Overview, CTD Abschnitt 2.5 - Addendum 5. 0000.
17. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):237-45.
18. European Medicines Agency (EMA). Annex 5.14 Scientific Advice - Follow-Up Protocol Assistance VX-770 - Procedure No. EMEA/H/SA/1448/2/FU/1/2011/PA/II. 2011.
19. European Medicines Agency (EMA). Co-Rapporteur extension of indication variation assessment report - Kalydeco 150 mg film-coated tablet (ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/009. 2013.
20. European Medicines Agency (EMA). Rapporteur clinical critical assessment report - Clinical aspects – Extension of Indication - Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/009. 2014.
21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. In: Committee for Medicinal Products for Human Use Group, editor. 2009.
22. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2005;26:319-38.
24. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999;159:179-87.

25. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG, Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15:75-88.
26. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital and Health Statistics.* 2002;11(246):1-190.
27. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:569-77.
28. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2013;22:205-16.
29. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62:360-7.
30. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PloS one.* 2013;8:e62917.
31. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Molken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2010;5:435-44.
32. 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 – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
33. 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 2013.
34. 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 2016.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
36. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8:50-9.
37. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.

38. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:784-92.
39. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2007;132:231-7.
40. 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.
41. Targett K, Bourke S, Nash E, Murphy E, Ayres J, Devereux G. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occupational medicine (Oxford, England).* 2013;64:87-94.
42. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine.* 1998;4:326-31.
43. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2007;4:378-86.
44. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9:220-32.
45. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC pulmonary medicine.* 2014;14:26.
46. Penafortes JT, Guimaraes FS, Moco VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Revista portuguesa de pneumologia.* 2013;19:1-6.
47. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009;135:1223-32.
48. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health and quality of life outcomes.* 2009;7:97.
49. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M, et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiotherapy theory and practice.* 2011;27:548-56.
50. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest.* 2009;135:1610-8.

51. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric psychology*. 2003;28:535-45.
52. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128:2347-54.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung der Anlage II zum 5. Kapitel. 2019.
55. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX11-770-110. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have The R117H-CFTR Mutation. 26.03.2014. Version 1.0. 2014.
56. Clinicaltrials.gov. NCT01614470 - Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation (KONNECTION); 2014. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614470>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
57. E. U. Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000388-26 - A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; 2012. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000388-26/results>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
58. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). EUCTR2012-000388-26-BE - A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation (VX12-770-111); 2017. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000388-26-BE>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
59. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):674-80.
60. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010;363:1991-2003.
61. Altes TA, Johnson MA, Miller GW, Flors L. Hyperpolarized Gas MRI of Ivacaftor Therapy in Persons With Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. 2012.

62. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52:313-7.
63. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;0:1-10.
64. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen. Study VX-12-770-111. 2019.
65. Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Kading M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros*. 2013;12:599-603.
66. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:204-9.
67. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1997;41:161-5.
68. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros*. 2008;7:537-42.
69. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut; 2013.
70. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2007;61:e1-40.
71. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009.
72. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326:1187-91.
73. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332:848-54.
74. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-9.
75. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Statistics in medicine*. 2002;21:1271-87.

76. Vertex Pharmaceuticals Inc. Description of the Method for Generating the Randomization Sequence for study VX12-770-111. 2012.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. 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**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Ivacaftor.mp.	348
2	Kalydeco.mp.	41
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	83
4	[873054-44-5.rn.]	0
5	1 or 2 or 3 or 4	378
6	exp Cystic Fibrosis/	1499
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	5215
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	112
9	mucovisc#dosis.mp.	38
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	95
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	5349
13	5 and 12	301
14	remove duplicates from 13	<b>121</b>

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Ivacaftor.mp.	550
2	Kalydeco.mp.	37
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	110
4	873054-44-5.mn.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	580
6	exp Cystic Fibrosis/	33744
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	48628
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3755
9	mucovisc#dosis.mp.	1427
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1526
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	21
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	52973
13	5 and 12	555
14	exp Humans/ or human?.mp.	18354693
15	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	22475291
16	(13 and 14) or (13 not 15)	544
17	limit 16 to (english or german)	530
18	remove duplicates from 17	<b>527</b>

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ivacaftor/	1829
2	Ivacaftor.mp.	2151
3	Kalydeco.mp.	271
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	543
5	873054-44-5.rn.	1424
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2230
7	exp cystic fibrosis/	66025
8	(cystic adj2 fibrosis).mp.	78003
9	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	2778
10	mucovisc#dosis.mp.	1015
11	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1448
12	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	38
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	81156
14	6 and 13	1952
15	exp human/ or human?.mp.	20538576
16	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	25978414
17	(14 and 15) or (14 not 16)	1898
18	17 not Medline.cr.	1844
19	limit 18 to (english or german)	1824
20	remove duplicates from 19	<b>1394</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Suchstrategie</b>	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Other Terms]
<b>Treffer</b>	<b>130</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Suchstrategie</b>	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Search Term]
<b>Treffer</b>	<b>67</b>

<b>Studienregister</b>	WHO – ICTRP Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Suchstrategie</b>	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR VX AND 770 OR 873054-44-5 [Search Term]
<b>Treffer</b>	<b>67</b>

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Suchstrategie</b>	(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Textfelder] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Title] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Active Substance] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Product name/code]
<b>Treffer</b>	<b>29</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### 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

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	Anonymous. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood. 2019;104(1):75.	Publikationstyp
2	Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV1 in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2017;16(1):41-4.	Endpunkte
3	Heltshe SL, Rowe SM, Skalland M, Baines A, Jain M, Goal Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Ivacaftor-treated Patients with Cystic Fibrosis Derive Long-Term Benefit Despite No Short-Term Clinical Improvement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;197(11):1483-6.	Publikationstyp
4	Martin de Vicente C, Garcia Romero R. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis: Improvement of liver cirrhosis, nutritional status and respiratory function. Efectividad de ivacaftor en la fibrosis quística: mejoría de la cirrosis hepática y de los parámetros nutricionales y respiratorios. 2019.	Publikationstyp
5	McGarry ME, Illek B, Ly NP, Zlock L, Olshansky S, Moreno C, et al. In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies. Pediatric pulmonology. 2017;52(4):472-9.	Population
6	Nick JA, Rodman D, St Clair C, Jones MC, Li H, Higgins M. Utilization of an "n-of-1" study design to test the effect of ivacaftor in CF patients with residual CFTR function and FEV1 $\geq$ 40% of predicted. Pediatric Pulmonology. 2014;49(SUPPL. 38):188-9.	Publikationstyp
7	Nick JA, Rodman D, St Clair C, Jones MC, Li H, Higgins M, et al. Effect of ivacaftor in patients with cystic fibrosis, residual cfr function, and fev1 $>$ 40% of predicted, n-of-1 study. Pediatric pulmonology. 2014;49:285.	Publikationstyp
8	Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, et al. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. Pediatrics. 2017;139(2).	Population
9	Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, et al. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. Pediatrics. 2017;139(2).	Population <sup>a</sup>

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 8, die in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.		

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### 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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV*</i>			
1	NCT03894657	Assistance Publique - Hopitaux de Paris. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657</a>	Population
2	NCT03475381	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Effi-Stat Societe Francaise de la Mucoviscidose. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381</a>	Population
3	NCT02194881	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881</a>	Population
4	NCT03659214	Assistance Publique - Hopitaux de Paris VERTEX Pharmaceutical. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214</a>	Population
5	NCT02039986	Children's Hospital of Philadelphia. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986</a>	Vergleichstherapie
6	NCT02141464	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464</a>	Studientyp
7	NCT03795363	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT03783286	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor Treatment in 1 to 2 Year Old CF Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286</a>	Population
9	NCT02392702	Concert Pharmaceuticals. 2015 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702</a>	Population
10	NCT02599792	Concert Pharmaceuticals. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792</a>	Population
11	NCT03506061	Emory University National Heart LaBIN. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: iPS Cell Response to CFTR Modulators. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061</a>	Population
12	NCT03045523	Galapagos NV. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523</a>	Population
13	NCT03474042	Galapagos NV. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042</a>	Population
14	NCT02965326	Hopital Necker-Enfants Malades Association Mucoviscidose-ABCF2 Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326</a>	Intervention
15	NCT02807415	Hannover Medical School Heidelberg University University of Giessen. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415</a>	Population
16	NCT03652090	Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale FA. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090</a>	Intervention
17	NCT03859531	Karolinska University Hospital Hadassah Medical Organization Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531</a>	Population
18	NCT02653027	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02858843	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843</a>	Population
20	NCT01549314	Massachusetts General Hospital Boston Childrens Hospital. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314</a>	Population
21	NCT02934698	Medical University of South Carolina Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698</a>	Population
22	NCT03445793	National Jewish Health. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793</a>	Population
23	NCT02275936	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936</a>	Population
24	NCT02724527	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527</a>	Population
25	NCT02589236	Nivalis Therapeutics IMS. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236</a>	Population
26	NCT03258424	Proteostasis Therapeutics I. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424</a>	Intervention
27	NCT03140527	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Jan 21. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527</a>	Population
28	NCT02718495	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT03591094	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094</a>	Population
30	NCT02310789	Richard Barry Moss Stanford University. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789</a>	Population
31	NCT03390985	Tanja Gonska The Hospital for Sick Children. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985</a>	Studientyp
32	NCT01937325	The Alfred. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325</a>	Population
33	NCT03956589	University Hospital A. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589</a>	Population
34	NCT03357562	University Hospital BMoHF. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562</a>	Intervention
35	NCT03565692	University Hospital BStFadIM. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692</a>	Population
36	NCT03512119	University Hospital SF. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119</a>	Population
37	NCT01951833	University Hospital St Luc BKL. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833</a>	Intervention
38	NCT02135432	University of Alabama at Birmingham. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: TOPIC Trial for COPD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432</a>	Population
39	NCT03256799	University of Alabama at Birmingham. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799</a>	Population
40	NCT03256968	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT03587961	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Personalized Theratyping Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961</a>	Intervention
42	NCT03251911	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911</a>	Population
43	NCT03624101	University of Alabama at Birmingham. 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101</a>	Population
44	NCT03439865	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865</a>	Population
45	NCT02997020	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020</a>	Population
46	NCT03085485	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBINVPI. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485</a>	Population
47	NCT02821130	University of British Columbia. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Orkambi Exercise Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130</a>	Population
48	NCT01784419	University of California SF. 2014 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419</a>	Studiendauer
49	NCT02311140	University of Jena University of Innsbruck A. 2016 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140</a>	Population
50	NCT00966602	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602</a>	Population
51	NCT01060566	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566</a>	Population
52	NCT01018368	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT01153542	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Desipramine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542</a>	Population
54	NCT01208285	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2011 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285</a>	Population
55	NCT01216046	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046</a>	Population
56	NCT01381289	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: VX-770 Expanded Access Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289</a>	Population
57	NCT01768663	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 15. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663</a>	Population
58	NCT01888393	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393</a>	Population
59	NCT02015507	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Mrz 26. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507</a>	Population
60	NCT01899105	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105</a>	Population
61	NCT01910415	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1, QT/QTC Interval Study in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415</a>	Population
62	NCT01685801	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801</a>	Population
63	NCT01807923	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Aug 31. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT01225211	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Okt 5. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211</a>	Population
65	NCT01807949	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2016 Sep 27. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949</a>	Population
66	NCT01931839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839</a>	Population
67	NCT01897233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jun 20. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233</a>	Population
68	NCT03029455	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455</a>	Population
69	NCT02514473	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Okt 23. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473</a>	Population
70	NCT02875366	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366</a>	Population
71	NCT02390219	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219</a>	Population
72	NCT03486236	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT01531673	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673</a>	Population
74	NCT02070744	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744</a>	Population
75	NCT02392234	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234</a>	Population
76	NCT02347657	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657</a>	Population
77	NCT02516410	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410</a>	Population
78	NCT02508207	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jul 27. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207</a>	Population
79	NCT02722057	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco in Patients With Cystic Fibrosis Who Have an R117H-CFTR Mutation, Including Pediatric Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057</a>	Population
80	NCT02951182	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	NCT02971839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839</a>	Population
82	NCT02445053	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053</a>	Studientyp
83	NCT02730208	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 24. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208</a>	Population
84	NCT02823470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Sep 27. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470</a>	Population
85	NCT03150719	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719</a>	Population
86	NCT03061331	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331</a>	Population
87	NCT02544451	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451</a>	Population
88	NCT02953314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314</a>	Population
89	NCT02709109	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90	NCT02797132	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132</a>	Population
91	NCT03691779	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779</a>	Population
92	NCT03278314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314</a>	Population
93	NCT02742519	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519</a>	Population
94	NCT02565914	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 22. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914</a>	Population
95	NCT03625466	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 3. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466</a>	Population
96	NCT03460990	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990</a>	Population
97	NCT03633526	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526</a>	Population
98	NCT02412111	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	NCT02951195	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195</a>	Population
100	NCT02725567	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age and Have a CFTR Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567</a>	Population
101	NCT03125395	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395</a>	Population
102	NCT03068312	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312</a>	Population
103	NCT03559062	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062</a>	Population
104	NCT03601637	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Feb 4. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637</a>	Population
105	NCT03537651	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 1. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651</a>	Population
106	NCT03224351	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351</a>	Population
107	NCT03525548	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
108	NCT03447249	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. 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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249</a>	Population
109	NCT03447262	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262</a>	Population
110	NCT03227471	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471</a>	Population
111	NCT03277196	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196</a>	Population
112	NCT03525444	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444</a>	Population
113	NCT03525574	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574</a>	Population
114	NCT03911713	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713</a>	Intervention
115	NCT03912233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233</a>	Population
116	NCT03768089	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089</a>	Population
117	NCT00909727	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT00457821	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821</a>	Population
119	NCT00909532	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532</a>	Population
120	NCT01262352	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352</a>	Population
121	NCT01161537	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537</a>	Population
122	NCT01614457	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457</a>	Population
123	NCT01117012	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012</a>	Population
124	NCT00953706	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706</a>	Population
125	NCT01705145	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145</a>	Population
126	NCT01863238	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238</a>	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT01946412	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412</a>	Population
128	NCT01707290	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290</a>	Vergleichstherapie
129	NCT02871778	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Parion Sciences. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
130	2013-004595-35	Bayer AG. 2014 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35</a>	Population
131	2015-002677-38	Celtaxsys Inc.. 2016 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38</a>	Intervention
132	2015-003292-30	Galapagos NV. 2016 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, open-label study of two doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the S1251N mutation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30</a>	Intervention
133	2015-003291-77	Galapagos NV. 2016 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, open label study of multiple doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77</a>	Population
134	2015-002192-23	Gilead Sciences I. 2016 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23</a>	Intervention
135	2016-001785-29	St. Vincent's University Hospital. 2016 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
136	2016-001619-19	UMC Utrecht. 2017 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Genistein as an add-on treatment for CF?. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19</a>	Intervention
137	2016-001440-18	university medical center utrecht. 2018 Mai 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in cystic fibrosis patients and healthy controls. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18</a>	Studientyp
138	2014-000817-30	University Medical Centre Utrecht. 2014 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30</a>	Vergleichstherapie
139	2008-007479-26	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2009 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibr. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26</a>	Population <sup>a</sup>
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
140	ACTRN1261400356662	Hospital Sydney Children's Hospitals Network. 2014 Apr 14. WHO ICTRP: The effect of ivacaftor (VX-770, registered in Australia as Kalydeco) on exocrine pancreatic function in patients 6 years. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662</a>	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>			
-			
<p>a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 117, das in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.</p> <p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  Clinical Trials.GOV: Last Update Posted  EU Clinical Trials Register: Start Date  International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on  PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</p>			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**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 4-119 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 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-770-111

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation.</p> <p><b>Teil 1 und Teil 2</b></p> <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation</li> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation</li> </ul> <p><b>Tertiäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Plasma-PK von Ivacaftor sowie der Metabolite (Hydroxymethyl-Ivacaftor (M1) und Ivacaftor- Carbocylat (M6)) im Gleichgewichtszustand bei Patienten mit CF mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase-III, zweiteilige, randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie mit anschließender offener Behandlungsphase.</p> <p>Die 39 teilnehmenden Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p><b>Teil 1</b></p> <p><b>Behandlungssequenz 1:</b></p> <p>20 Patienten wurden der Behandlungssequenz 1 (Ivacaftor → Washout → Placebo) zugeteilt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Behandlungssequenz 2:</b> 19 Patienten wurden der Behandlungssequenz 2 (Placebo → Washout → Ivacaftor) zugeteilt.</p> <p><b>Teil 2</b> 36 Patienten wurden in Teil 2 der Studie eingeschlossen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 01 (Studienprotokoll Version 2.0 vom 17. 02.2012)</b> Diese Änderung wurde finalisiert, bevor die Studie am 11. Februar 2012 aufgenommen wurde (Datum der ersten unterschriebenen Einwilligungserklärung). Die wesentlichen Änderungen umfassten folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Einschlusskriterium bezüglich des zum Zeitpunkt des Screening zulässigen Anteils des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde relativ zum standardisierten Normalwert (FEV<sub>1</sub>%, Kriterium Nr. 3) nach Alter, Geschlecht und Körpergröße betrug ursprünglich bei Patienten im Alter ≥ 12 Jahren 40 % - 90 %, bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren 40 % - 105 % inklusive. Diese Vorgaben wurden jeweils auf ≥ 40 % ohne Obergrenze geändert, weil die zuvor angegebene Spanne für FEV<sub>1</sub>% fälschlicherweise aufgenommen worden war. Dieser Zusammenhang wurde zudem für Randomisierungsstrata klargestellt.</li> <li>• Die Dauer der Nachbeobachtungsphase der Patienten im Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 wurde entfernt, da diese Dauer für das vorliegende Protokoll nicht anwendbar war.</li> <li>• Das in Ausschlusskriterium Nr. 14 spezifizierte Cytochrom P450-Isoenzym wurde von „CYP3A4“ in „CYP3A“ korrigiert, sodass dieses den im Studienprotokoll spezifizierten Einschränkungen entsprach.</li> <li>• Im Studienprotokoll wurden verschiedene typografische und administrative Änderungen vorgenommen, um die Integrität des Dokuments zu verbessern.</li> </ul> <p><b>Amendment 02 (Studienprotokoll Version 3.0 vom 21. 03.2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund aktueller vorläufiger Befunde einer dosisabhängigen Zunahme von Kataraktereignissen bei jungen Ratten aus einer nicht-klinischen Studie, die durchgeführt wurde, um klinische Studien bei Patienten mit CF jünger als 2 Jahre zu unterstützen, wurde eine zusätzliche Bewertung im Rahmen des Screenings vorgenommen: Für sämtliche Patienten wurde eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung hinzugefügt (Tabelle 3-1 im Studienprotokoll). Diese ausführliche ophthalmologische Untersuchung bestand in: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestimmung des Visus</li> <li>○ Untersuchung der Linse mittels einer Spaltlampe</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Untersuchung des Augenfundus (Retina, Sehnerv, Gefäße), der Pupille und der Augenbewegungen</li> <li>○ Bestimmung des Augeninnendrucks</li> </ul> <p>Diese Untersuchung musste durch einen lizenzierten Ophthalmologen oder Augenoptiker vorgenommen werden (siehe Abschnitt 12.6.6 des Studienprotokolls). Das Ausschlusskriterium „Beleg für einen Katarakt zum Zeitpunkt des Screenings“ wurde Abschnitt 10.2 des Studienprotokolls hinzugefügt. Falls zum Zeitpunkt des Screenings ein Katarakt identifiziert wurde, durfte der jeweilige Patient nicht in die Studie aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Klarstellung bezüglich des Zyklus von Antibiotikatherapien wurde Abschnitt 9.1 des Studienprotokolls (Aufrechterhaltung eines stabilen Therapieregimes) hinzugefügt.</li> <li>• Die Prozedur der Verblindung bei den Proben für die Bioanalyse wurde aktualisiert (Abschnitt 11.10.1 des Studienprotokolls)</li> <li>• Es wurde eine Klarstellung bezüglich der Entnahme von Blutproben für die optionale pharmakogenomische Untersuchung für Abschnitt 12.4 des Studienprotokolls geliefert. Aufgrund der Einschränkungen des Gesamtblutvolumens war es unter Umständen nicht möglich, von sämtlichen in die Studie aufgenommenen Patienten alle optionalen Proben zu sammeln. In diesen Fällen konnte die Entnahme von optionalen Proben derart priorisiert werden, dass (1) eine einzelne Desoxynukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Probe (DNA-Probe A) und (2) Proben für die Blutmarkeranalyse gesammelt wurden</li> <li>• Die PK und pharmakodynamischen (PD) Analysen in Abschnitt 13.4 des Studienprotokolls (Klinische Pharmakologische Analyse) wurden abgeändert, um populationsbasierte PK/PD-Analysen aufzunehmen</li> <li>• Anhand des Feedbacks der Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, wurde die Anzahl elektrokardiografischer Messungen reduziert, um die Dauer der Studienvisiten zu verkürzen (Siehe Tabelle 3-2 des Studienprotokolls)</li> <li>• Ein Urin-Schwangerschaftstest wurde der Verlaufskontrollvisite hinzugefügt, um die zu Studienende durchgeführten Erhebungen für die Patienten zu vereinheitlichen (siehe Tabelle 3-3 des Studienprotokolls)</li> <li>• Es wurde eine Klarstellung bezüglich der Entnahme von Blutproben für die Untersuchung von Entzündungsmediatoren im Rahmen der Verlaufskontrollvisite zu den Fußnoten in Tabelle 3-3 des Studienprotokolls hinzugefügt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anhand des Feedbacks der Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics wurden Abschnitten 13.1, 13.3.2 und 13.3.3.1 des Studienprotokolls jeweils zusätzliche Rechtfertigungen für die Fallzahlgröße, die Hintergrund-Charakteristika und die Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen hinzugefügt</li> <li>• Die Kontaktdaten für den leitenden Prüfarzt wurden hinzugefügt (siehe Abschnitt 2 des Studienprotokolls)</li> <li>• In Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurden die Untersuchung „Austeilung der Studienmedikation“ sowie Fußnote u aktualisiert, sodass diese mit dem IVRS/IWRS übereinstimmte; neue Kits mit der Studienmedikation wurden zusätzlich im Rahmen der Visiten in Woche 4, Woche 16 und Woche 28 ausgeteilt</li> </ul> <p><b>Amendment 03 (Studienprotokoll Version 4.0 vom 07. 09.2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund einer Übereinkunft mit dem CHMP bezüglich der Verlaufskontrolle der Patienten sollte Patienten, welche die offene Studienphase sowie die Verlaufskontrollvisite abgeschlossen hatten und sich entschieden hatten, nicht am offenen Studienarm der Studie VX12-770-112 teilzunehmen, die Teilnahme am Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 angeboten werden</li> <li>• Klarstellung, dass Patienten, welche die Behandlung vorzeitig abbrachen und die Studienmedikation länger als 4 Wochen erhalten hatten, die Teilnahme am Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 angeboten werden sollte</li> <li>• Ophthalmologische Untersuchungen wurden als Sicherheitsendpunkt für das Sicherheitsmonitoring aufgenommen</li> <li>• Zur Darstellung zusätzlicher Informationen in der Zusammenfassung des Studienprotokolls wurde die „Studiendauer“ in Abschnitt 2 des Studienprotokolls aufgenommen. Jeder Patient sollte etwa 40 Wochen lang (vom Tag 1 bis zur Verlaufskontrollvisite) an der Studie teilnehmen; davon waren die Screening- und Einlaufzeiten ausgenommen.</li> <li>• Anhand des Feedbacks des Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Networks sowie zur Verringerung der Anzahl an Messungen wurde die Bestimmung des Chlorids im Schweiß bei den Patienten als optional definiert, wenn in der Patientenakte dokumentierte Werte für Chlorid im Schweiß vorlagen oder dieser Wert zur Bestimmung der Eignung nicht notwendig war</li> <li>• Die Fußnoten der Tabellen 3-1, 3-2 und 3-3 im Studienprotokoll wurden neu nummeriert</li> <li>• Klarstellung, dass zum Zeitpunkt des Screenings eine vollständige ophthalmologische Untersuchung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorliegen musste und dass deren Ergebnisse vor der Randomisierung und nicht vor der Visite an Tag -14 begutachtet werden mussten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Begriff „terminiert“ („scheduled“) in Fußnote a der Tabelle 3-1 des Studienprotokolls wurde durch „durchgeführt“ („conducted“) ersetzt, da es nicht notwendig war, auf die Ergebnisse der Screeningtests zu warten, um die Visite an Tag -14 zu terminieren. Die Visite an Tag -14 konnte ohne vorherige Prüfung der Ergebnisse der Screeningtests durchgeführt werden.</li> <li>• In Fußnote „d“ der Tabelle 3-1, Fußnote „f“ der Tabelle 3-2 und Fußnote „b“ der Tabelle 3-3 des Studienprotokolls wurden Kreuzreferenzierungen mit zusätzlichen Details auf Abschnitt 12.6.2 des Studienprotokolls hinzugefügt.</li> <li>• Klarstellung in Fußnote „e“ in Tabelle 3-1 des Studienprotokolls, dass die optionalen Blutproben zur DNA-Analyse entweder zur Visite an Tag -14 oder an Tag 1 vor Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation entnommen werden konnten.</li> <li>• Die Fußnote „h“ in Tabelle 3-1 des Studienprotokolls wurde an die elektrokardiographischen Messungen im Protokoll angeglichen.</li> <li>• Die Fußnote „i“ in Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurde an den Zeitplan der Erhebungstermine angeglichen. Die optionale Entnahme der Blutproben musste vor der ersten Dosis der Studienmedikation in jeder Studienphase zu den Visiten an Tag 1, Woche 2, Woche 12 und Woche 14 erfolgen.</li> <li>• Die Entnahme von Proben qualitativer mikrobiologischer Kulturen zur Verlaufskontrollvisite wurde für Patienten geändert, welche die Studie vorzeitig abbrachen; wurde die Probe zur Visite zum Zeitpunkt des Studienabbruchs gesammelt, musste die Probe zur Verlaufskontrollvisite nicht mehr entnommen werden (Fußnote „j“ in Tabelle 3-2 des Studienprotokolls). Basierend auf dem Timing zwischen dem vorzeitigen Studienabbruch und der Verlaufskontrollvisite konnte davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen nicht signifikant unterscheiden.</li> <li>• Aufgrund des nicht-klinischen Befundes von Katarakten im Rahmen einer Studie an jungen Ratten, die flankierend zu klinischen Studien an Patienten &lt; 2 Jahre mit CF durchgeführt wurde, sowie wegen des jüngsten Feedbacks durch die Food and Drug Administration (FDA) der USA, wurden der Visite in Woche 36 umfangreiche ophthalmologische Untersuchungen an Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (inkl.) zum Zeitpunkt der Visite an Tag 1 (Tabelle 3-2 des Studienprotokolls)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hinzugefügt. Diese Untersuchung in Woche 36 wurde zusätzlich zu den ophthalmologischen Untersuchungen in der Screeningvisite durchgeführt. Siehe Abschnitt 12.6.6 des Studienprotokolls.</p> <p>Die ophthalmologische Untersuchung in Woche 36 konnte jederzeit zwischen Woche 36 und der Verlaufskontrollvisite stattfinden. Falls im Zuge dieser umfangreichen ophthalmologischen Untersuchung ein Katarakt oder eine Linsentrübung identifiziert wurde, so musste der medizinische Monitor unterrichtet werden. Falls ein Katarakt oder eine Linsentrübung im Studienverlauf identifiziert wurde, musste der medizinische Monitor unterrichtet und die Behandlung mit der Studienmedikation ggf. ausgesetzt werden. Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren (inkl.) zum Zeitpunkt der Visite an Tag 1, welche die Studie abbrachen, mussten an einer umfangreichen ophthalmologischen Untersuchung teilnehmen. Diese musste zwischen der letzten Einnahme der Studienmedikation und dem Abschluss der Visite zum vorzeitigen Studienabbruch stattfinden (Fußnote „n“ in Tabelle 3-3 des Studienprotokolls).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung der Verabreichung der Studienmedikation in Fußnote „s“ in Tabelle 3-2 und in Abschnitt 11.2 des Studienprotokolls. Es wurde den Patienten empfohlen, die Studienmedikation zusammen mit fettreicher Nahrung, wie der fettreichen Standardkost bei CF, einer hochkalorischen Mahlzeit oder Snack einzunehmen. Die Anweisung, „eine fettreiche Mahlzeit oder Snack wird etwa 30 Minuten vor der Dosierung durch das Studienzentrum zur Verfügung gestellt“ wurde folgendermaßen abgeändert: Der Wortlaut „etwa 30 Minuten vor der Dosierung“ wurde entfernt und durch den Wortlaut „nachdem sämtliche vor der Dosierung durchzuführenden Untersuchungen abgeschlossen sind“ ersetzt. Das 30-minütige Zeitfenster wurde verworfen, um den Empfehlungen zur Einnahme in der aktuellen Fachinformation besser gerecht zu werden.</li> <li>• „Die Mahlzeit oder der Snack am Studienzentrum“ wurde für Woche 8 und Woche 36 in Tabelle 3-2 des Studienprotokolls entfernt, um diese an andere Abschnitte des Protokolls anzupassen. Die Fußnote „s“ wurde zur Klarstellung aktualisiert.</li> <li>• Die Angabe zur Dauer der Verabreichung der Studienmedikation in Fußnote „u“ der Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurde an andere Abschnitte des Studienprotokolls angepasst. Es wurde zudem klargestellt, dass es sich bei der letzten Dosis der Studienmedikation in jeder Studienphase um die Dosis vor der letzten geplanten Visite in der betreffenden Phase handelte.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Tabelle 3-3 des Studienprotokolls wurde der Begriff „abgeschlossen“ („complete“) durch den Begriff „vollständig“ („full“) ersetzt, um diesen an Abschnitt 12.6.5 des Studienprotokolls anzugleichen.</li> <li>• Der Inhalt der Fußnoten „g“ und „h“ der Tabelle 3-3 des Studienprotokolls wurde umgetauscht, um diese an den Untersuchungsplan anzugleichen.</li> <li>• Zur Angleichung an Abschnitt 8.2.2 des Studienprotokolls wurde in Abschnitt 8.1.2 die Blutgerinnung als Sicherheitsendpunkt hinzugefügt.</li> <li>• In Abschnitt 9.1.4 des Studienprotokolls wurde die Dauer der Washout-Phase klargestellt als mindestens 4 Wochen und maximal etwa 8 Wochen.</li> <li>• Das Ausschlusskriterium Nr. 14 wurde korrigiert, sodass die „Studienmedikation“ an Tag 1 eingenommen werden sollte, weil die Patienten für die Einnahme von Ivacaftor oder Placebo randomisiert wurden.</li> <li>• Klarstellung, dass nicht alle pflanzlichen Arzneimittel als Cytochrom P450 (CYP)3A-Induktoren oder -Inhibitoren wirken, indem das Ausschlusskriterium Nr. 14 im Studienprotokoll umformuliert wurde: Die „Einnahme bestimmter Pflanzenstoffe (z. B. Johanniskraut)“ schloss einen Patienten aus der Studienteilnahme aus.</li> <li>• Hinweise auf „Linsentrübungen“ zum Zeitpunkt des Screenings wurde dem Ausschlusskriterium Nr. 15 hinzugefügt.</li> <li>• Es wurde ein Satz mit der Angabe hinzugefügt, dass ein Patient aus der Studie ausgeschlossen werden sollte, falls dieser an einer anderen therapeutischen klinischen Studie teilnahm.</li> <li>• Es wurde ein Satz mit der Angabe hinzugefügt, dass ein Patient aus der Studie ausgeschlossen werden sollte, falls dieser einen Katarakt oder eine Linsentrübung entwickelte.</li> <li>• Die Bezugnahme auf „telefonische Kontaktaufnahmen“ wurde aus Abschnitt 10.4 des Studienprotokolls entfernt, da in der vorliegenden Studie lediglich Visiten am Studienzentrum stattfanden.</li> <li>• Die Entblindung der Behandlungszuteilung wurde in Abschnitt 11.10.1 des Studienprotokolls abgeändert: Es wurde ein Satz mit der Angabe hinzugefügt, dass das Vertex-Studienteam verblindet bleiben sollte, bis sämtliche Patienten Teil 1 der Studie abgeschlossen hatten.</li> <li>• Die Wortwahl bezüglich der „Entblindung“ wurde angepasst, um den aktuellen Praktiken bei Vertex zu entsprechen. Der Entblindungsvorgang selbst wurde nicht verändert.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Zeitpunkt der Entnahme von PK-Proben in Abschnitt 12.3.1 des Studienprotokolls wurde den Zeitpunkten in Abschnitt 2 und Tabelle 3-2 des Studienprotokolls angepasst.</li> <li>• Die Spalte „Studienteil“ in Tabelle 12-1 des Studienprotokolls wurde entfernt, da die Zeitfenster für die Probenentnahmen unabhängig vom Studienteil zutrafen.</li> <li>• Klarstellung, dass die PK-Blutproben für zusätzliche Analysen des Medikamentenmetabolismus verwendet werden konnten.</li> <li>• Klarstellung in Abschnitt 12.5.3 des Studienprotokolls zur Untersuchung der Schweißproben durch ein Zentrallabor, um den aktuellen Praktiken des Zentrallabors zu entsprechen.</li> <li>• Tabelle 12-2 im Studienprotokoll erhielt eine zusätzliche Fußnote zur Klarstellung, dass die Kreatinkinase lediglich zum Zeitpunkt des Screenings ermittelt wurde.</li> <li>• Änderung der Definition der Begriffe „Abstinenz“ und „echte Abstinenz“ im Studienprotokoll als Verhütungsmethoden. Periodische Abstinenz, wie die Verwendung eines Kalenders, der Ovulation, sympto-thermaler und von Post-Ovulations-Methoden sowie Coitus interruptus wurden als inakzeptable Verhütungsmethoden betrachtet.</li> <li>• Abstinenz als hocheffektive Verhütungsmethode für den Partner eines Patienten wurde entfernt, da diese Methode nur dann effektiv wäre, wenn der Studienteilnehmer ebenfalls Abstinenz praktizieren würde.</li> <li>• Der Satz in Abschnitt 13.3.2.4 des Studienprotokolls „Details werden im SAP zur Verfügung gestellt“ wurde entfernt.</li> <li>• Änderung der in den Abschnitten 14.3 und 14.5 des Studienprotokolls angegebenen Voraussetzung, dass ein Patientenerhebungsbogen (Case Report Form, CRF) nur für Patienten ausgefüllt werden sollte, die an der Studie teilnehmen. Stattdessen sollte ein CRF für jeden gescreenten Patienten ausgefüllt werden, um Daten für Patienten zu sammeln, die zwar gescreent, aber nicht in die Studie aufgenommen wurden.</li> <li>• Abschnitt 17 (Appendix B: Zusammenfassung der Protokolländerungen) des Studienprotokolls wurde entfernt, da vorhergehende Änderungen des Studienprotokolls für die aktuelle Änderung nicht relevant waren.</li> </ul> <p><b>Amendment 04 (Studienprotokoll Version 5.0 vom 05.12.2012):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den vorhergehenden Versionen des Studienprotokolls wurde die Sammlung von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schweißproben zur Screeningvisite fälschlicherweise für alle Patienten gefordert. Im Rahmen der Protokolländerung Nr. 3 wurde dies insofern korrigiert, als dass die Sammlung von Schweißproben zur Screeningvisite bei den Patienten als optional definiert wurde, wenn in der Patientenakte dokumentierte Werte für Chlorid im Schweiß vorlagen oder dieser Wert nicht notwendig war, um die Diagnose der CF zur Erfüllung des Einschlusskriteriums Nr. 1 zu erbringen. Die Begründung für diese Änderung war jedoch nicht korrekt.</p> <p>Die Sammlung von Schweißproben zur Screeningvisite war bei denjenigen Patienten erforderlich, für die keine Messung des Chlorids im Schweiß in der Krankenakte vorlag und für die dieser Wert für die Diagnose der CF zur Erfüllung des Einschlusskriteriums Nr. 1 zu erbringen notwendig war. Die Sammlung von Schweißproben zur Screeningvisite war bei Patienten mit Messungen des Chlorids im Schweiß in der Krankenakte und für die dieser Wert zur Bestimmung der Eignung nicht notwendig war optional.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die „Dosierung der Studienmedikation“ für Woche 36 wurde aus Tabelle 3-2 des Studienprotokolls entfernt, um diesen Punkt anderen Abschnitten des Studienprotokolls anzugleichen.</li> <li>• Der Hinweis, dass Ivacaftor seit 2012 über die Zulassung in der EU und in Kanada verfügte, wurde Abschnitt 6.1 des Studienprotokolls hinzugefügt.</li> <li>• Der Liste untersagter Medikationen in Tabelle 11-2 des Studienprotokolls wurde kommerziell verfügbares Ivacaftor (Kalydeco) hinzugefügt. Die Patienten durften Kalydeco zu keinem Zeitpunkt im Studienverlauf einnehmen.</li> <li>• Klarstellung, dass die ophthalmologische Untersuchung in Woche 36 bei Patienten die bei Visite 1 zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) alt waren zu jedem Zeitpunkt zwischen Woche 36 und der Verlaufs-kontrollvisite abgeschlossen werden konnte. Die Ergebnisse mussten jedoch zur Verlaufskontrollvisite verfügbar sein und ausgewertet werden. Dieser Punkt wurde der Fußnote „r“ in Tabelle 3-2 des Studienprotokolls hinzugefügt.</li> <li>• Anhand des Feedbacks der FDA wurde die ophthalmologische Untersuchung insofern verändert als diese statt von einem Ophthalmologen oder Augenoptiker nur von einem Ophthalmologen durchgeführt werden konnte. Zudem wurden die notwendigen Komponenten der ophthalmologischen Untersuchung verändert und auf die folgenden, für die Entdeckung eines Katarakts am besten geeigneten Erhebungen beschränkt:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Begriff Visus wurde klargestellt und bedeutete die bestkorrigierte Sehschärfe für jedes Auge.</li> <li>○ Messung der Brechkraft der Linse (Autorefraktor oder „ophthalmology streak“ nach Zykloplegie).</li> <li>○ Die Untersuchung mittels Spaltlampe wurde klargestellt und bedeutete die Untersuchung unter pharmakologischer Dilatation.</li> <li>○ Zur Verringerung der Patientenbelastung sollte die Untersuchung des Fundus, der Pupillen und der Augenbewegungen nur im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchungen zur Screeningvisite durchgeführt werden, da diese nur eingeschränkte zusätzliche Informationen bezüglich der Kataraktbildung vermittelt.</li> <li>○ Zur Verringerung der Patientenbelastung sollte die Bestimmung des Augeninnendrucks nur im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchungen zur Screeningvisite durchgeführt werden, da diese nur eingeschränkte zusätzliche Informationen bezüglich der Kataraktbildung vermittelt.</li> <li>• Der Begriff „vollständig“ („comprehensive“) im Rahmen der Beschreibung der ophthalmologischen Untersuchung wurde entfernt, da die erforderlichen Komponenten dieser Untersuchung geändert wurden.</li> <li>• Abschnitt 12.3.3 des Studienprotokolls wurde ein Satz hinzugefügt, der besagte, dass die PK-Blutproben für zusätzliche Analysen des Medikamentenmetabolismus verwendet werden konnten. Diese Daten wurden lediglich für explorative Zwecke verwendet und in keinen Studienbericht aufgenommen.</li> <li>• Aktualisierung der globalen Patientensicherheit (Global Patient Safety, GPS)-Telefonnummer von Vertex für die Meldung von SUE in Abschnitt 14.1.2.3 des Studienprotokolls.</li> </ul>
	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche oder weibliche Patienten mit bestätigter Diagnose der CF, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chlorid im Schweiß <math>\geq 60</math> mmol/l gemäß quantitativer Pilocarbin-Iontophorese ODER</li> <li>○ 2 CF verursachende Mutationen (in der Krankenakte des Patienten dokumentiert) UND</li> <li>○ Chronische sinopulmonale Erkrankung.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen von mindestens 1 Allel mit den folgenden CFTR-Mutationen: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.</li> <li>• FEV<sub>1</sub> ≥ 40% des standardisierten Normalwerts für das jeweilige Alter, Geschlecht und die Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings. Bei männlichen Patienten ≥ 18 Jahre und weiblichen Patienten ≥ 16 Jahre wurde der Hankinson-Standard verwendet, bei männlichen Patienten zwischen 6 und 17 Jahren und bei weiblichen Patienten zwischen 6 und 15 Jahren wurde der Wang-Standard verwendet.</li> <li>• Alter von ≥ 6 Jahren zum Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung oder gegebenenfalls der Zustimmung durch den Erziehungsberechtigten.</li> <li>• Körpergewicht ≥ 15 kg zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>• Für weibliche Patienten im gebärfähigen Alter musste zum Zeitpunkt des Screenings ein negativer Serum-Schwangerschaftstest vorliegen.</li> <li>• Keinerlei klinisch signifikante Anomalien in den Ergebnissen der hämatologischen, serumchemischen, die Koagulation oder den Urin betreffenden Analysen zum Zeitpunkt des Screenings, welche die Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Studie nach Meinung des Prüfarztes hätten stören können.</li> <li>• Die Patienten mussten in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen im Studienprotokoll zu begreifen und sich an diese zu halten. Zudem mussten die Patienten nach Meinung des Prüfarztes die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschließen können.</li> <li>• Sexuell aktive, zeugungsfähige männliche Patienten sowie weibliche gebärfähige Patienten mussten sich an die Vorgaben zur Schwangerschaftsverhütung halten.</li> <li>• Unterschriebene Einverständniserklärung und gegebenenfalls Zustimmung durch den Erziehungsberechtigten.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. G551D-Mutation im CFTR-Gen auf mindestens 1 Allel.</li> <li>2. Jegliche Erkrankung oder Zustand in der Anamnese, der nach Meinung des Prüfarztes einen störenden Einfluss auf die Studienergebnisse haben konnte oder den Patienten durch die Verabreichung von Ivacaftor einem zusätzlichen Risiko auslieferte.</li> <li>3. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) gegen die</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>pulmonale Erkrankung innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Vorhaben, schwanger zu werden oder bestehende Schwangerschaft, Stillen oder Unwille, die Vorgaben zur Schwangerschaftsverhütung einzuhalten.</li> <li>5. Hämoglobin &lt;10g/dl zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>6. Anomale Leberfunktion zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als <math>\geq</math> das 3-Fache der oberen Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) bei 3 oder mehr der folgenden Werte: Serum-AspartatAminotransferase (AST), Serum- Alanin-Aminotransferase (ALT), <math>\gamma</math>- Glutamyltranspeptidase (GGT), alkalische Phosphatase (ALP) im Serum oder Gesamtbilirubin.</li> <li>7. Anomale Nierenfunktion zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als glomeruläre Filtrationsrate <math>\leq 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> (berechnet anhand der Modification of Diet in Renal Disease-Studiengleichung) bei Patienten &gt; 18 Jahre; <math>\leq 45</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> (berechnet anhand der Counahan-Barrat-Gleichung) bei Patienten zwischen 6 und 17 Jahren (inklusive).</li> <li>8. Transplantation eines Festorgans oder hämatologische Transplantation in der Anamnese.</li> <li>9. Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 1 Jahr vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation).</li> <li>10. Kolonisierung mit Organismen, die mit einer schnelleren Degeneration des Lungenstatus einhergehen (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus) zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>11. Bestehende Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie oder vorhergehende Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screening. Eine Washout-Phase von <math>\geq 5</math> Eliminations-Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanzen oder 30 Tage, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, musste vor dem Zeitpunkt des Screenings vergangen sein.</li> <li>12. Jegliche „nicht mit CF-assoziierte Erkrankung“ innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation). „Erkrankung“ war definiert als ein akuter (schwerwiegender oder nicht schwerwiegender) beeinträchtigter Gesundheitszustand (z. B. Gastroenteritis).</li> <li>13. Bestehende Therapie mit inhalierten, hypertonen Salzlösungen (Patienten, welche die Therapie mit inhalierten, hypertonen Salzlösungen beendet hatten, waren zulässig, mussten jedoch eine Washout-Phase von 4 Wochen Dauer vor Tag 1</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>[erste Dosis der Studienmedikation] abgeschlossen haben).</p> <p>14. Verwendung jeglicher Inhibitoren oder Induktoren des CYP 3A, inklusive die Einnahme bestimmter Pflanzenstoffe (z. B. Johanniskraut) und Grapefruits oder Grapefruitsaft. Patienten mussten die Einnahme dieser Produkte 14 Tage vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) beendet haben.</p> <p>15. Hinweise auf Katarakt oder Linsentrübungen zum Zeitpunkt des Screenings.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 12 Studienzentren in den USA, Belgien und Frankreich durchgeführt.
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b><u>Teil 1:</u></b></p> <p>In Teil 1 der Studie wurde die Studienmedikation (150 mg Ivacaftor oder Placebo) in der Behandlungsphase 1 über einen Zeitraum von 8 Wochen und in der Behandlungsphase 2 weitere 8 Wochen (insgesamt 16 Wochen) oral verabreicht.</p> <p><b>Behandlungsphase 1 (Tag 1 – Woche 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungssequenz 1: 150 mg Ivacaftor q12h</li> <li>• Behandlungssequenz 2: 0 mg Ivacaftor (Placebo-Tablette) q12h</li> </ul> <p><b>Washout-Phase (4 – 8 Wochen)</b></p> <p><b>Behandlungsphase 2 (Woche 12 – Woche 20):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungssequenz 1: 0 mg Ivacaftor (Placebo-Tablette) q12h</li> <li>• Behandlungssequenz 2: 150 mg Ivacaftor q12h</li> </ul> <p><b><u>Teil 2:</u></b></p> <p>In Teil 2 der Studie wurde die Studienmedikation (150 mg Ivacaftor) über einen Zeitraum von 16 Wochen oral verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungssequenz 1: 150 mg Ivacaftor q12h</li> <li>• Behandlungssequenz 2: 150 mg Ivacaftor q12h</li> </ul> <p>Zusätzliche Richtlinien für die Gabe und das Management der Studienmedikation waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studienmedikation sollte q12h eingenommen werden.</li> <li>• Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fettreicher Nahrung, wie einer hochkalorischen Standard „CF“-Mahlzeit oder einem Snack mit hohem Fettanteil, einzunehmen.</li> <li>• Wenn möglich sollten die Patienten die Studienmedikation jeden Tag zum selben Zeitpunkt einnehmen. Die morgendliche Dosis konnte beispielsweise jeden Morgen um 8:00 Uhr und die abendliche Dosis jeden Abend um 20:00 Uhr eingenommen werden.</li> <li>• Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 0 - 6 Stunden wieder daran</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erinnerte (vor dem halben Zeitintervall zwischen den Dosen), sollte er die Dosis zu diesem Zeitpunkt mit fettreicher Nahrung, wie einer hochkalorischen Standard „CF“-Mahlzeit oder einem Snack mit hohem Fettanteil, einnehmen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 6 - 12 Stunden wieder daran erinnerte, sollte er diese Dosis überspringen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten.</li> <li>• Während der Visiten an Tag 1 und in Woche 12 sollten alle Patienten nach der Einnahme der Studienmedikation im Studienzentrum eine Stunde lang nachbeobachtet werden.</li> <li>• Die fettreiche Nahrung, wie eine hochkalorische Standard „CF“-Mahlzeit oder ein Snack mit hohem Fettanteil, sollte für den Verzehr durch den Patienten vom Studienzentrum zur Verfügung gestellt werden, nachdem sämtliche vor der Einnahme der Studienmedikation durchzuführenden Untersuchungen (siehe Tabelle 9-4 im Studienprotokoll) abgeschlossen waren.</li> <li>• Im Rahmen der Visiten in Woche 2 und Woche 14 sollten die Patienten vor dem Verzehr der zur Verfügung gestellten Mahlzeit oder dem Snack 3,5 Stunden lang gefastet haben.</li> <li>• Die letzte Dosis der Studienmedikation in Teil 1 der Studie sollte vor den geplanten Studienvisiten in Woche 8 (Behandlungsphase 1) und in Woche 20 (Behandlungsphase 2) eingenommen werden. Die letzte Ivacaftor-Dosis in Teil 2 der Studie (offene Studienphase) sollte die Dosis vor der geplanten Studienvisite in Woche 36 sein.</li> <li>• Die erste Ivacaftor-Dosis in der offenen Studienphase sollte im Rahmen der Visite 20 nach Abschluss der vor der Einnahme der Studienmedikation durchzuführenden Untersuchungen eingenommen werden.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Teil 1</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere, absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>%-Wertes während 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere, absolute Veränderung des BMI nach 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere, absolute Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß während 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.</li> <li>• Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16. Mittlere, absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R während 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit, erhoben anhand der UE, der klinischen Laborwerte (Serumchemie, Hämatologie und Koagulationsuntersuchungen), ophthalmologischen Untersuchungen, Elektrokardiogramm (EKG) und der Vitalwerte</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierlich vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende der Teilnahme an der Studie.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für klinische Laborwerte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für ophthalmologische Untersuchungen: In der Screeningphase.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für EKG: In der Screeningphase und Woche 8.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Vitalwerte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</p> <p><b>Tertiäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</li> <li>• Auftreten pulmonaler Exazerbationen im Studienverlauf. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</li> <li>• Mittlere, absolute Veränderung der Punktzahl in den weiteren Domänen des CFQ-R im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere, absolute Veränderung des Körpergewichts im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16. Mittlere, absolute Veränderung der Körpergröße im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16. Inzidenz CF-assoziiierter Komplikationen (Pankreatitis oder distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS)) zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</li> <li>• Mittlere, absolute Veränderung der Entzündungsmediatoren im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</li> <li>• Mittlere, absolute Veränderung der qualitativen mikrobiologischen Kulturen im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 14, Woche 16.</li> </ul> <p><b>Teil 2</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere, absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>%-Wertes während 24-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere, absolute Veränderung des BMI nach 24-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</li> <li>• Mittlere, absolute Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß während 24-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</li> <li>• Mittlere, absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R während 24-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit, erhoben anhand der UE, der klinischen Laborwerte (Serumchemie, Hämatologie und Koagulationsuntersuchungen), ophthalmologischen Untersuchungen, EKG und der Vitalwerte</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierlich vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende der Teilnahme an der Studie.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für klinische Laborwerte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für ophthalmologische Untersuchungen: Woche 36 und zum Early Termination Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für EKG: Woche 20, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Vitalwerte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</p> <p><b>Tertiäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6. Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36 und zum Early Termination Besuch.</li> <li>• Auftreten pulmonaler Exazerbationen im Studienverlauf. Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</li> <li>• Mittlere, absolute Veränderung der Punktzahl in den weiteren Domänen des CFQ-R im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</li> <li>• Mittlere, absolute Veränderung des Körpergewichts im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</li> <li>• Mittlere, absolute Veränderung der Körpergröße im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert. Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</li> <li>• Inzidenz CF-assoziierter Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS) zum Ausgangswert.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere, absolute Veränderung der Entzündungsmediatoren im Vergleich zum Ausgangswert.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch. Mittlere, absolute Veränderung der qualitativen mikrobiologischen Kulturen im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Woche 20, Woche 28, Woche 36, zum Early Termination Besuch und/oder Follow-Up Besuch.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden im Studienverlauf nicht verändert.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Fallzahl der in die Studie einzuschließenden Patienten betrug mindestens 20 Patienten und maximal 40 Patienten. Es wurde erwartet, dass eine Fallzahl von 20 Patienten eine ausreichende Teststärke lieferte, um entsprechende mittlere absolute Veränderungen der FEV<sub>1</sub>%-Werte im Vergleich zur Baseline aufzuzeigen. Die geschätzte Teststärke für die Ermittlung unterschiedlicher Effektgrößen des Behandlungsunterschieds zwischen Ivacaftor und Placebo bezüglich der Veränderung des FEV<sub>1</sub>% im Studienverlauf basierte auf einem gepaarten t-Test mit <math>\alpha = 0,05</math> sowie 20 Patienten (Minimum) oder 40 Patienten (Maximum). Für diese Berechnung wurde von einer SD von 8 % und einer intraindividuellen SD von 5 % ausgegangen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9-8, S. 88, des Studienprotokolls aufgeführt.</p> <p>Die Aufnahme von 40 Patienten ermöglichte den Einschluss einer größeren Zahl von Patienten mit jeder der Nicht-G551D-CFTR-Gating-Mutationen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalyse:</b></p> <p>Für Teil 1 fand eine Interimsanalyse der Ergebnisse nach 8-wöchiger Behandlungsdauer vor dem Crossover der Behandlung innerhalb der Studienarme statt.</p> <p>Für Teil 2 war keine Interimsanalyse geplant.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Patienten konnten sich jederzeit dazu entscheiden, die Studie vorzeitig abubrechen. Zudem konnte die Studie nach Ermessen des Prüfarztes oder durch die Firma Vertex aus Gründen der Sicherheit, des Patientenverhaltens oder aus administrativen Gründen für die Patienten abgebrochen werden. Falls ein Patient nicht zu einer geplanten Visite erschien, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, den Patienten zu kontaktieren. In jedem Fall sollten alle</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anstrengungen unternommen werden, die Ergebnisse für den betreffenden Patienten zu dokumentieren, soweit möglich. Der Prüfarzt sollte sich über die Abbruchgründe informieren und den Patienten zur Rückgabe sämtlicher ungebrauchter Prüfsubstanzen sowie zur Teilnahme an einer Visite zum vorzeitigen Studienabbruch und einer Verlaufskontrollvisite auffordern. Zudem sollten sämtliche ungeklärte UE des Patienten nachbeobachtet werden.</p> <p>Die Studie <b>musste</b> für Patienten abgebrochen werden, die eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiblicher Patient mit bestätigter Schwangerschaft.</li> <li>• Patient mit einem der folgenden Werte ohne alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis oder Alkoholkonsum) für eine erhöhte Transaminase, unabhängig davon, ob die ALT- oder AST-Werte sich verbessert hatten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhöhte ALT oder AST &gt; das 8-Fache des ULN</li> <li>○ ALT oder AST &gt; das 5-Fache des ULN für &gt; 2 Wochen</li> <li>○ Erhöhte ALT oder AST &gt; das 3-Fache des ULN in Kombination mit Gesamtbilirubin &gt; das 2-Fache des ULN und/oder klinischer Ikterus.</li> </ul> </li> <li>• Abbruch der gesamten Studie durch die Firma Vertex, das Institutional Review Boards des Studienzentrums oder des Ethikkomitees.</li> <li>• Teilnahme des Patienten an einer anderen therapeutischen klinischen Studie.</li> <li>• Der Patient entwickelte einen Katarakt oder eine Linsentrübung.</li> </ul> <p>Bei Erfüllen eines der folgenden Kriterien <b>konnte</b> die Studie für einen Patient nach Besprechung zwischen Prüfarzt und dem medizinischen Monitor bei der Firma Vertex abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei einem Patient stellte sich ein Gesundheitszustand ein, der einer längeren Behandlung mit einer untersagten Begleitmedikation bedurfte oder der zu einer längeren Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führte.</li> <li>• Bei einem Patient stellte sich ein direkt lebensbedrohliches UE oder SUE ein.</li> <li>• Ein Patient hielt sich nicht an die Bedingungen des Studienprotokolls.</li> <li>• Bei einem Patienten stellte sich eine Erhöhung in den Leberfunktionstests (ALT, AST, GGT, ALP oder Gesamtbilirubin) auf das 3-Fache des ULN (bei normalen Werten zu Studienbeginn) oder auf das 5-Fache (absolut) des ULN (unabhängig von den Werten zu Studienbeginn an Tag 1) ein.</li> </ul> <p>Wenn ein Patient die Studie abbrach und zudem die Einverständniserklärung für die Übermittlung weiterer</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Daten zurückzog, so wurden keine weiteren Messungen mehr vorgenommen und keine weiteren Daten erhoben. Die Firma Vertex konnte sämtliche vor dem Zurückziehen der Einverständniserklärung erhobenen Daten behalten und verwenden.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungs-codes wurden von der Firma Vertex oder einem ernannten Dienstleister mithilfe der Statistiksoftware SAS (SAS Institute Inc., USA) erzeugt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Der verblindete Studien-Biostatistiker entwickelte zunächst einen Computeralgorithmus zur Erstellung einer Dummy-Randomisierungssequenz mithilfe der Statistiksoftware SAS (SAS Institute Inc., USA). Der nicht verblindete Biostatistiker führte die notwendigen Änderungen am Computercode durch, sodass dieser den Anforderungen des klinischen Studienprotokolls entsprach. Der für die Qualitätskontrolle verantwortliche, nicht verblindete Biostatistiker erhielt diese Liste, zusammen mit einer Kopie des klinischen Studienprotokolls, begutachtete den SAS-Code und gab die Randomisierungsliste für die Verwendung im IWRS frei.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Ein Patient wurde als in die Studie eingeschlossen betrachtet, sobald dieser sämtliche Einschlusskriterien erfüllte und in eine Behandlungssequenz randomisiert war (Behandlungssequenz 1 oder Behandlungssequenz 2). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 nach Alter (6 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre und $\geq 18$ Jahre) sowie nach FEV <sub>1</sub> -Schweregrad (< 70 %, $\geq 70$ % – $\leq 90$ % und > 90 %) stratifiziert.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe 8b.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich im Teil 1 um eine doppelblinde Studie. Sowohl die Patienten als auch die Mitarbeiter am Studienzentrum als auch Prüfarzte und die mit dem Studienmonitoring betrauten Mitarbeiter waren gegenüber der Behandlungszuteilung bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Das Studienteam bei der Firma Vertex blieb gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet, bis sämtliche Patienten den ersten Studienteil beendet hatten.  Es bestanden Ausnahmeregelungen für folgende Personen:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche Mitarbeiter eines Studienzentrums, für welche diese Information für die Wahrung der Sicherheit eines Patienten im Falle eines lebensbedrohlichen medizinischen Notfalls notwendig war</li> <li>• Jegliche Mitarbeiter eines Studienzentrums, für welche diese Information für die Wahrung der Sicherheit einer Patientin und deren Fötus im Falle einer Schwangerschaft notwendig war</li> <li>• Mitarbeiter der Abteilungen GPS und Regulatory Affairs bei der Firma Vertex zur Gewährleistung der Regularien für die Verarbeitung von SUE-Daten</li> <li>• Nicht verblindete Biostatistiker (nicht Teil des Studienteams) zur Erzeugung der finalen produktiven Randomisierungslisten</li> <li>• Dienstleister des interaktiven IVRS bzw. IWRS</li> <li>• Ein einzelnes Mitglied für das Management der Proben für die Untersuchung des Medikamentenmetabolismus und der Pharmakokinetik (Drug Metabolism and Pharmacokinetics [DMPK])</li> <li>• Die Versorgungsstelle für Studienware bei der Firma Vertex</li> <li>• Das Data Monitoring Committee (DMC)</li> <li>• Der Dienstleister für die Bereitstellung der nicht verblindeten Interimsanalyse und der Analysen für das DMC.</li> </ul> <p>Die Labormitarbeiter, welche die Chloridwerte im Schweiß bestimmten, sowie das mit der kontinuierlichen Bewertung der Chloridwerte beauftragte Personal (nicht Teil des Studienteams) waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet, jedoch nicht gegenüber den Chloridwerten.</p> <p>Ein einzelnes, vom Studienteam unabhängiges Mitglied für das Management der DMPK-Proben bei der Firma Vertex war nicht verblindet und hatte Zugriff auf das IVRS bzw. IWRS, um Proben für die Bioanalyse zusammenstellen zu können. Die den mit Placebo behandelten Patienten entnommenen PK- Proben wurden in dieser Studie nicht analysiert.</p> <p>Sämtliches weitere DMPK-Laborpersonal sowie das Personal des Quality Compliance Management bei der Firma Vertex waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. Ein nicht an den Studienprozedere beteiligter klinischer Pharmakologe konnte die bioanalytischen Ergebnisse kontinuierlich beurteilen. Dieser war gegenüber den Identitäten der Patienten (d. h. den einzelnen Patientennummern und Behandlungszuteilungen) in der klinischen Datenbank jedoch verblindet.</p> <p>Die Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigte sollten im Verlauf der Behandlungsphasen und der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>offenen Studienphase nicht über ihre studienbezogenen spirometrischen Ergebnisse informiert werden.</p> <p>In Anschluss an Teil 1 der Studie erfolgte für alle Patienten eine offene Behandlungsphase (Teil 2).</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ivacaftor und Placebo waren in ihrem Aussehen identisch und wurden in derselben Frequenz verabreicht.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Teil 1 und Teil 2</u></b></p> <p>Im SAP wurden folgende Analysesets definiert:</p> <p><b>FAS:</b></p> <p>Das FAS bestand aus sämtlichen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (d. h. Ivacaftor oder Placebo). Die Patienten wurden anhand der Studienmedikation analysiert, der sie zugeteilt wurden. Sämtliche Analysen der Basisdaten und der Wirksamkeitsdaten erfolgten anhand des FAS.</p> <p><b>PPS:</b></p> <p>Das PPS bestand aus sämtlichen Patienten ohne schwerwiegende Protokollverletzungen (d. h. Patienten, welche die im Protokoll definierten Bedingungen nicht verletzt hatten). Schwerwiegende Protokollverletzungen waren solche, die einen maßgeblichen Einfluss auf die Auswertung der Wirksamkeit hätten haben können. Die zum Ausschluss von Patienten aus dem PPS führenden Kriterien wurden vor dem Datenbankschluss bestimmt und dokumentiert. Die PPS-Analyse wurde nur für den primären und ausgewählte sekundären Endpunkte durchgeführt, um unterstützende Aussagen über die Wirksamkeit zu treffen.</p> <p><b>CCS:</b></p> <p>Das CCS bestand aus allen Patienten im FAS, die beide Behandlungsphasen in Teil 1 der Studie abgeschlossen hatten. Die Patienten wurden anhand der Studienmedikation analysiert, der sie zugeteilt wurden. Die Analysen des primären Endpunktes und ausgewählter sekundärer Endpunkte erfolgte zusätzlich zum FAS auch anhand des CCS.</p> <p><b>Safety Set:</b></p> <p>Das Safety Set bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Ivacaftor oder Placebo). Die Patienten wurden anhand der Studienmedikation analysiert, die sie tatsächlich erhalten hatten. Sämtliche Analysen der Sicherheitsdaten erfolgten anhand des SAS.</p> <p><b><u>SAP:</u></b></p> <p><b>Primäre Analyse des primären Endpunktes</b></p> <p>Der primäre Endpunkt bestand in der mittleren absoluten Veränderung des FEV<sub>1</sub>% während 8-wöchiger</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert in jeder Behandlungsphase in Studienteil 1.</p> <p>Die primäre Analyse des primären Endpunkts basierte auf einem MMRM-Modell. Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung relativ zum jeweiligen Baseline-Wert in jeder Behandlungsphase als abhängige Variable und die Sequenz, die Behandlung, die Behandlungsphase sowie die jeweilige Visite als fixe Effekte. Der FEV<sub>1</sub>%-Ausgangswert und das Alter gingen als Kovariablen ein und der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient als zufälliger Effekt. In diesem Modell wurde die jeweilige Visite als Klassenvariable behandelt.</p> <p>Für die wiederholten Messungen wurde für denselben Patienten innerhalb jeder Studienphase eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix angenommen. Dieses Modell setzte zudem gleiche Varianzen der wiederholten Messungen und gleiche Kovarianzen zwischen jedem Messwertepaar innerhalb jedes Patienten voraus. Die Freiheitsgrade für den F-Test für fixe Effekte wurden mittels der Kenward-Roger-Approximation geschätzt. Aufgrund des Modells mit gemischten Effekten als primäres Analysemodell, basierend auf einer Schätzung der maximalen Wahrscheinlichkeit und der Annahme zufällig fehlender Werte in Abhängigkeit von fixen und zufälligen Effekten, wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen.</p> <p>Der aus diesem Modell ermittelte Haupteffekt der Behandlung wurde als mittlerer Behandlungseffekt (Wirksamkeit von Ivacaftor) über sämtliche Visiten nach der Baseline innerhalb der Behandlungsphase interpretiert. Es wurden der mittlere Behandlungseffekt, das 95 %-ige KI sowie der zweiseitige p-Wert angegeben.</p> <p>Die Konsistenz des Behandlungseffekts über die Visiten nach der Baseline innerhalb der Behandlungsphase wurde anhand eines separaten MMRM-Modells mit der Behandlungssequenz, der Behandlungsphase, der Behandlung, der jeweiligen Visite innerhalb der Behandlungsphase und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte, dem innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelten Patient als zufälligem Effekt und dem Alter sowie dem FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn als Kovariablen untersucht. In diesem Modell wurde die jeweilige Visite als Klassenvariable behandelt. Es wurde eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix zur Modellierung der intraindividuellen Varianz angenommen. Im Falle von Hinweisen auf einen qualitativen Effekt der Interaktion zwischen Behandlung und Visite wurde eine deskriptive Zusammenfassung der Behandlungseffekte für jede Visite dargestellt, um die Art der Interaktion zu identifizieren.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="767 275 1315 309"><b>Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes</b></p> <ul data-bbox="767 315 1390 913" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="767 315 1390 501">• <b>Unterschiedliche Varianz-Kovarianz-Matrizen im MMRM:</b> Ein autoregressives Modell erster Ordnung [AR(1)] wurde für das ansonsten unveränderte Modell der primären Analyse implementiert, falls keine Konvergenzprobleme in der primären Analyse auftraten.</li> <li data-bbox="767 508 1390 725">• <b>Nichtparametrische Analyse:</b> Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte Stichproben bezüglich der Veränderung relativ zur Baseline in Woche 8 in jeder Behandlungsphase. Falls notwendig (z. B. bei schweren Verletzungen der Annahmen für das Modell der primären Analyse) wurde diese als die primäre Analyse betrachtet.</li> <li data-bbox="767 732 1390 913">• <b>ANCOVA:</b> ANCOVA bezüglich der Veränderung des FEV<sub>1</sub>% relativ zur Baseline in Woche 8 in jeder Behandlungsphase als abhängige Variable, mit der Behandlung als Haupteffekt mit Adjustierung nach kontinuierlichen Werten für das Alter und FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn.</li> </ul> <p data-bbox="767 920 1390 1048">Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Auswirkung fehlender Messwerte der Wirksamkeitsparameter auf den anhand des MMRM geschätzten Behandlungseffekt zu untersuchen:</p> <ul data-bbox="767 1055 1390 1991" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="767 1055 1390 1301">• <b>LOCF-basierte MMRM-Analyse:</b> Fehlende Messwerte wurden mit den letzten nicht fehlenden FEV<sub>1</sub>%-Beobachtungen derselben Studienphase ersetzt (LOCF) und die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.</li> <li data-bbox="767 1308 1390 1554">• <b>MMRM-Analyse basierend auf der Annahme des schlimmsten Falles:</b> Fehlende Messwerte wurden mit den kleinsten nicht fehlenden FEV<sub>1</sub>%-Beobachtungen derselben Studienphase ersetzt und die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.</li> <li data-bbox="767 1561 1390 1991">• <b>MMRM-Analyse mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe:</b> Es wurden für sämtliche Patienten, welche die Behandlung vor dem Ende der Analysephase aus einem der nachfolgenden Gründe abbrachen, die kleinsten nicht fehlenden FEV<sub>1</sub>%-Beobachtungen eingesetzt -UE, Nichteinhaltung der Studienprozedere, Todesfall, Entscheidung des Arztes oder Notwendigkeit der Behandlung mit einer untersagten Medikation. Für sämtliche anderen Patienten mit fehlenden Messwerten wurde die LOCF-Methode zur Imputation fehlender Daten verwendet. Die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.</p> <p>Die primäre Analyse wurde zudem anhand des PPS und des CCS wiederholt. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen auf Basis des PPS und des CCS durchgeführt.</p> <p><b>Primäre Analysen der sekundären Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Unterschiedliche Varianz-Kovarianz-Matrizen im MMRM:</b> Die Analyse für diesen Parameter basierte auf einem linearen Modell mit gemischten Effekten mit der Behandlungssequenz, der Behandlungsphase und der Behandlung als fixen Effekten, der jeweiligen Visite innerhalb der Behandlungsphase und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als zufälligen Effekten sowie einer Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter und FEV<sub>1%</sub> als Kovariablen. In diesem Modell wurde die Visite als kontinuierliche Variable betrachtet (Anzahl Tage seit Tag 1 der jeweiligen Studienphase). Anhand dieses Modells wurde die Veränderung in Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert bestimmt.</li> <li>• <b>Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß im Vergleich zum Ausgangswert:</b> Die Analyse dieses Parameters ähnelte derjenigen für die primäre Analyse des primären Endpunkts mit dem Chloridgehalt im Schweiß zu Studienbeginn als weiterer Kovariable.</li> <li>• <b>Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Vergleich zum Ausgangswert:</b> Die Analyse dieses Parameters ähnelte derjenigen für die primäre Analyse des primären Endpunkts mit der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zur Baseline als weitere Kovariate.</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen der sekundären Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Konsistenz der Behandlung (Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß und der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Vergleich zum Ausgangswert):</b> Die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Visiten innerhalb der jeweiligen Behandlungsphase wurde in einem separaten MMRM-Modell evaluiert. Dieses beinhaltete die Behandlungssequenz, die Behandlungsphase, die Behandlung, die jeweilige Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte, den innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelten Patient als zufälligen Effekt und das kontinuierliche Alter zu Studienbeginn, das FEV<sub>1%</sub> sowie den jeweiligen Wert der abhängigen Variable zur Baseline als Kovariablen. In diesem Modell wurde die jeweilige Visite als Klassenvariable behandelt. Es</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix zur Modellierung der intraindividuellen Varianz angenommen. Im Falle von Hinweisen auf einen qualitativen Effekt der Interaktion zwischen Behandlung und Visite wurde eine deskriptive Zusammenfassung der Behandlungseffekte für jede Visite dargestellt, um die Art der Interaktion zu identifizieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Veränderung des altersabhängigen z-Scores des BMI im Vergleich zum Ausgangswert:</b> Falls diese Werte für eine ausreichende Patientenzahl verfügbar waren (d. h. für <math>\geq 5</math> Patienten in jeder Behandlungssequenz), wurden diese mittels eines Linear Mixed Effects Models untersucht, das dem aus der primären Analyse der absoluten Veränderung des BMI ähnelte.</li> <li>• <b>Pulmonale Exazerbationen</b> wurden anhand folgender Parameter untersucht: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation):</b> Zur grafischen Aufbereitung der Daten wurden Überlebenszeitkurven gemäß der Kaplan-Meier-Methode erstellt, um die kumulativen Überlebensraten pro Studienarm zu schätzen.</li> <li>• <b>Anzahl pulmonaler Exazerbationen:</b> Die Ereigniszahl wurde anhand einer negativen Binomialregression analysiert. Dieses Modell verwendete eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix und beinhaltete die Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase als Kovariablen sowie eine Adjustierung nach Altersgruppe und FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn. Der Logarithmus der Verweildauer in Studienteil 1 wurde in diesem Modell als Offset verwendet.</li> <li>○ Bei einer Patientenzahl von <math>&lt; 5</math> mit Ereignissen in einem der Studienarme wurde keine negative Binomialregression, sondern ein McNemar-Test auf Grundlage einer Gruppierung der Daten in 0 Fälle und <math>&gt; 0</math> Fälle durchgeführt.</li> <li>• <b>Dauer (Anzahl Tage):</b> Die Ereignisdauern wurden in Studienteil 1 nach der Verweildauer durch Multiplikation des Anteils der Tage mit dem entsprechenden Ereignis mit der erwarteten Gesamtzeit in jeder Behandlungsphase (d. h. 56 Tage in 8 Wochen) adjustiert. Die Analyse erfolgte anhand eines Wilcoxon-Rangsummentests zur Bestimmung von Unterschieden zwischen den Studienarmen.</li> </ul> </li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Teil 1</b>  <b>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</b>  Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden lediglich deskriptive Subgruppenanalysen durchgeführt und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestanden in zusammenfassenden Statistiken. Diese wurde verwendet, um die Möglichkeit einer Generalisierung der Befunde zu prüfen. Bei <math>\geq 5</math> Patienten in beiden Studienarmen in einer der unten beschriebenen Subgruppen, wurde innerhalb dieser Subgruppe eine modellbasierte Analyse durchgeführt, ähnlich der für die primäre Analyse beschriebenen. Es wurden zu jeder Visite grundsätzlich zumindest zusammenfassende Statistiken nach Studienarm dargestellt.</p> <p>Es wurden folgende Subgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zu Studienbeginn (6 – 11 Jahre (inklusive), 12 – 17 Jahre (inklusive) und <math>\geq 18</math> Jahre)</li> <li>• FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (&lt; 70 %, 70 – 90 % (inklusive) und &gt; 90 %)</li> <li>• Geografische Region (Nordamerika und Europa)</li> <li>• Geschlecht (weiblich und männlich)</li> <li>• Infektionsstatus mit Pseudomonas aeruginosa zu Studienbeginn (ja und nein)</li> </ul> <p>Sämtliche Subgruppen wurden lediglich aus dem FAS ermittelt.</p> <p><b>Subgruppenanalyse für die sekundären Endpunkte</b></p> <p>Die Subgruppenanalyse der sekundären Endpunkte entsprach derjenigen des primären Endpunktes. Zusätzlich zu den oben genannten Subgruppen wurde folgende Subgruppe verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FEV<sub>1</sub>% in Woche 8 gegenüber dem Wert zur Baseline bei mit Ivacaftor behandelten Patienten (<math>\geq 5</math> % und &lt; 5 %).</li> </ul> <p><b><u>Teil 2</u></b></p> <p><b>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</b></p> <p>Es wurden folgende Subgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zu Studienbeginn (6 – 11 Jahre (inklusive), 12 – 17 Jahre (inklusive) und <math>\geq 18</math> Jahre)</li> <li>• FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (&lt; 70 %, 70 – 90 % (inklusive) und &gt; 90 %)</li> <li>• Geografische Region (Nordamerika und Europa)</li> <li>• Geschlecht (weiblich und männlich)</li> <li>• Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 8 (<math>\geq 5</math> % and &lt; 5 %)</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalyse für die sekundären Endpunkte</b></p> <p>Die Subgruppenanalyse der sekundären Endpunkte entsprach derjenigen des primären Endpunktes. Zusätzlich zu den oben genannten Subgruppen wurde folgende Subgruppe verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline der Behandlungsphase 2 zu Woche 40 (<math>\geq 5</math> % and &lt; 5 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>Teil 1</b></p> <p>Gescreente Patienten: N = 42</p> <p>a) <b>Randomisierte Patienten:</b> N = 39 Behandlungssequenz 1: n = 20 Behandlungssequenz 2: n = 19</p> <p>b) <b>Erhalt der Intervention:</b> N = 36 Behandlungssequenz 1: n = 18 Behandlungssequenz 2: n=18</p> <p>c) <b>In Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>FAS:</b> N = 39 Behandlungssequenz 1: n = 20 Behandlungssequenz 2: n = 19</li> <li>○ <b>PPS:</b> N = 25 Behandlungssequenz 1: n = 10 Behandlungssequenz 2: n = 15</li> <li>○ <b>CCS:</b> N = 36 Behandlungssequenz 1: n = 18 Behandlungssequenz 2: n = 18</li> </ul> <p><b>Teil 2</b></p> <p>36 Probanden gingen von Teil 1 in Teil 2 über, davon stammten jeweils 18 Probanden aus den beiden Behandlungssequenzen in Teil 1.</p> <p>a) <b>Randomisierte Patienten:</b> Nicht zutreffend</p> <p>b) <b>Erhalt der Intervention:</b> N = 36</p> <p>c) <b>In Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>FAS:</b> N = 36</li> <li>○ <b>Safety Set:</b> N = 36</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b>Beginn der Studie:</b> 11.07.2012</p> <p><b>Screeningphase:</b> Tag -35 bis Tag -15 vor der ersten Einnahme der Studienmedikation</p> <p><b>Run in-Phase:</b> Tag -14 bis Tag -1 vor der ersten Einnahme der Studienmedikation</p> <p><b>Teil 1:</b> Behandlungsphase 1 bis Behandlungsphase 2</p> <p><b>Teil 2:</b> Offene Studienphase: Woche 20 bis Woche 36 (die erste Ivacaftor-Dosis innerhalb der offenen Studienphase sollte nach Beendigung der Messungen im</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rahmen der Visite in Woche 20 verabreicht werden); die Visite in Woche 20 (Behandlungsphase 2) wurde auch als Visite 1 der offenen Studienphase betrachtet.</p> <p><b>Verlaufskontrollvisite:</b> 4 Wochen [<math>\pm</math> 7 Tage] nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><b>Ende der Studie:</b> 14.10.2013 (Teil 2)</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

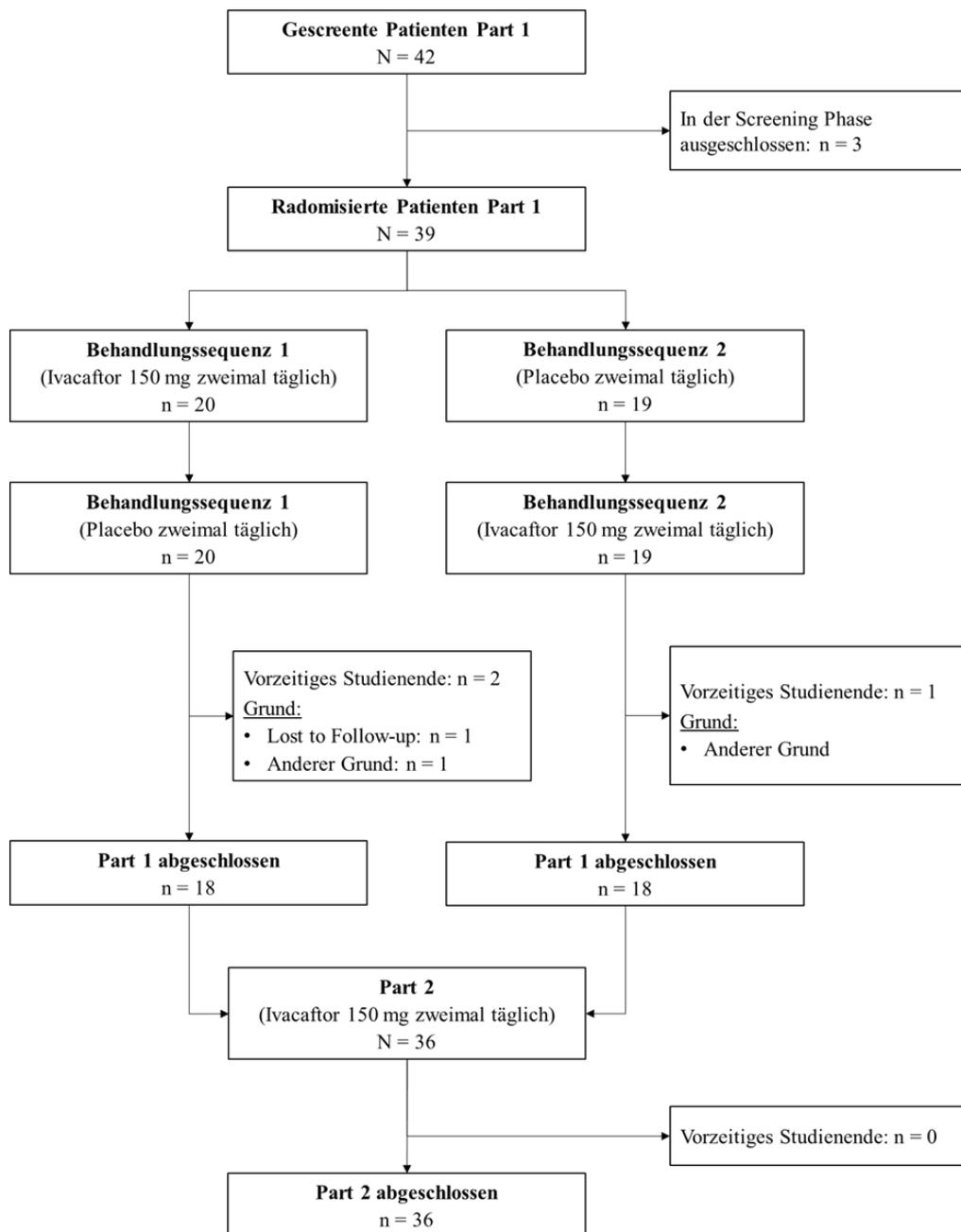


Abbildung 4-9: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX12-770-111

**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 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-770-111

**Studie: VX12-770-111**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX12-770-111 [12]	A
Publikation zur Studie VX12-770-111 [59]	B

**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:

A, B

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Teil 1 der Studie verlief für Patienten und behandelnde Personen verblindet, während die Verblindung in Teil 2 aufgehoben wurde. Im offenen Studienteil wurde nur noch Ivacaftor ohne Kontrollarm administriert, daher beschränkt sich die vorliegende Nutzenbewertung auf die Ergebnisse aus Studienteil 1. Entsprechend bestand eine dauerhafte Verblindung der Patienten und behandelnden Personen.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Teil 1 der Studie verlief für Patienten und behandelnde Personen verblindet, während die Verblindung in Teil 2 aufgehoben wurde. Im offenen Studienteil wurde nur noch Ivacaftor ohne Kontrollarm administriert, daher beschränkt sich die vorliegende Nutzenbewertung auf die Ergebnisse aus Studienteil 1. Entsprechend bestand eine dauerhafte Verblindung der Patienten und behandelnden Personen.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die exakte Methode zur Erzeugung der Randomisierungssequenz geht aus der Dokumentation des pharmazeutischen Unternehmers hervor und erfolgte über einen Computeralgorithmus mithilfe der Statistiksoftware SAS (SAS Institute, Inc., USA) [76]. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein IWRS.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [12]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6 %) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung auf Studienebene ist wahrscheinlich, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig betrachtet.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 8 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 8 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI (absolut, z-Score) über 8 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 8 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden zVT jedoch nicht herangezogen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 8 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 8 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

---

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass

*solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---