

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 A

Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	44
4.2.1 Fragestellung.....	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	49
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	54
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	59
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	81
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	83
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	90
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	93
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen – RCT.....	107
4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen – RCT.....	111
4.3.1.3.3 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen – RCT.....	118

4.3.1.3.4	Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen – RCT.....	123
4.3.1.3.5	Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen – RCT.....	129
4.3.1.3.6	Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen – RCT	134
4.3.1.3.7	Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen – RCT.....	139
4.3.1.3.8	Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen – RCT	144
4.3.1.3.9	Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen – RCT.....	150
4.3.1.3.10	Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen – RCT.....	156
4.3.1.3.11	Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen – RCT.....	161
4.3.1.3.12	Morbidität: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen – RCT.....	165
4.3.1.3.13	Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen – RCT	168
4.3.1.3.14	Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen – RCT	174
4.3.1.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen – RCT.....	186
4.3.1.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 48 Wochen – RCT.....	189
4.3.1.3.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen – RCT.....	193
4.3.1.3.18	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – RCT	198
4.3.1.3.19	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren – RCT ...	202
4.3.1.3.20	Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen – RCT.....	206
4.3.1.3.21	Subgruppenanalysen – RCT.....	229
4.3.1.3.21.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“ – RCT	233
4.3.1.3.21.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ – RCT	234
4.3.1.3.21.3	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ – RCT	235
4.3.1.3.21.4	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ – RCT	237

4.3.1.3.21.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ – RCT	239
4.3.1.3.21.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ – RCT	242
4.3.1.3.21.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ – RCT	244
4.3.1.3.21.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ – RCT	245
4.3.1.3.21.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ – RCT	246
4.3.1.3.21.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“ – RCT ...	247
4.3.1.3.21.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ – RCT	249
4.3.1.3.21.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der EQ-5D VAS über 48 Wochen“ – RCT	252
4.3.1.3.21.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ – RCT	253
4.3.1.3.21.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ – RCT	256
4.3.1.3.21.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“ – RCT	274
4.3.1.3.21.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 48 Wochen“ – RCT	275
4.3.1.3.21.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ – RCT	276
4.3.1.3.21.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – RCT	278
4.3.1.3.21.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – RCT	279
4.3.1.3.21.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen“ – RCT	280

4.3.1.3.22	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	286
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	298
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	298
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	298
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	298
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	299
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	299
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	301
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	302
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	302
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	302
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	303
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	303
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	304
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	305
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	305
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	305
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	306
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	306
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	306
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	306
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	307
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	307
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	308
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	332
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	333
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	333
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	333
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	333
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	334
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	338
4.7	Referenzliste.....	339
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		347
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		351
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		353
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		356
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		371
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		430

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	24
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-102).....	25
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-103).....	32
Tabelle 4-4: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	43
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	49
Tabelle 4-6: Klassifizierung der Schwere der UE.....	70
Tabelle 4-7: Klassifizierung für den kausalen Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation.....	71
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Patientendispositionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“	108
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	109

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“	111
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	114
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	116
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“	118
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	121
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen“	123
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	126
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“	129
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	130
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102).....	131
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103).....	132
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“.....	134
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	136

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“.....	139
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	141
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“.....	144
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	147
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“.	150
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	152
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“.....	156
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	158
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“	161
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	163
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen“	165
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102).....	167
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“	168
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	171
Tabelle 4-59: Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	172
Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“	174
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102).....	177
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103).....	181
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“	186
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	188
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen“	189
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	191
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“	193

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	196
Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“	198
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	200
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“	202
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	204
Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen“	206
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 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 VX08-770-102)	208
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 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 VX08-770-103)	212
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 48 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 VX08-770-102)	217
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 48 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 VX08-770-103)	218

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE \geq 3) über 48 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 VX08-770-102).....	219
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE \geq 3) über 48 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 VX08-770-103).....	220
Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 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 VX08-770-102).....	221
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 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 VX08-770-103).....	225
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set (Studie VX08-770-102).....	226
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set (Studie VX08-770-103).....	227
Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“.....	234
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“.....	235
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102).....	236
Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen“.....	237
Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“.....	239
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102).....	241
Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“.....	242
Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“.....	244
Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“.....	245

Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ .	246
Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“	247
Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“	249
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studien VX08-770-102 und VX08-770-103).....	250
Tabelle 4-104: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung der EQ-5D VAS über 48 Wochen“	252
Tabelle 4-105: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“	253
Tabelle 4-106: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ – Responderanalyse.....	255
Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“(Studie VX08-770-102)	256
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102).....	262
Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“(Studie VX08-770-103)	266
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103).....	270
Tabelle 4-111: p-Werte der Interaktionstests für „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“	274
Tabelle 4-112: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 48 Wochen“	275
Tabelle 4-113: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“	276
Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“.....	278
Tabelle 4-115: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“	279
Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 Wochen, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT – (Studie VX08-770-102).....	280

Tabelle 4-117: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 48 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT– (Studie VX08-770-102).....	282
Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 Wochen, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT– (Studie VX08-770-102).....	283
Tabelle 4-119: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-102).....	286
Tabelle 4-120: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-103).....	292
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	299
Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	299
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	299
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	300
Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	300
Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	303
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	303
Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	304
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	306
Tabelle 4-130: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-102).....	309
Tabelle 4-131: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-103).....	316
Tabelle 4-132: Übersicht über die Ergebnisse der Studie VX08-770-105.....	321
Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	332
Tabelle 4-134: Liste der eingeschlossenen Studien	338
Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-770-102.....	371
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-770-103.....	395
Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX08-770-102.....	431
Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX08-770-103.....	439

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)	142
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103)	142
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102).....	148
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103).....	148
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)	153
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103)	154
Abbildung 4-9: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen für Studie VX08-770-102	326
Abbildung 4-10: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre	335
Abbildung 4-11: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom FEV ₁ %	336
Abbildung 4-12: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX08-770-102	394
Abbildung 4-13: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX08-770-103	429

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
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
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
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 _{25-75%}	forcierter gemischtexpiratorischer Fluss (Forced Midexpiratory Flow Rate)
FEV ₁	forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV ₁ %	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
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
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Inc.	Incorporated
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat

Abkürzung	Bedeutung
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
LFT	Leberfunktionstest
LOCF	Last observation carried forward
LS-MW	Least Square Mittelwert (Least Square Means)
m ²	Quadratmeter
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
MCID	minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
Minn.	Minneapolis
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	nicht berechnet

Abkürzung	Bedeutung
NCI	National Cancer Institute
OLE	Open-label Extension
OR	Odds Ratio
PK	Pharmakokinetik
PLA	Placebo
PMM	Pattern Mixture Model
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
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
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)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus

Abkürzung	Bedeutung
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 A von Ivacaftor umfasst Patienten mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine Gating-Mutation G551D (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CTFR)-Gen aufweisen.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudien (VX08-770-102 und VX08-770-103) 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 den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert werden.

Die hierfür herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) VX08-770-102 und VX08-770-103 waren die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) [1] und dienten auch als Grundlage für die erstmalige Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das Anwendungsgebiet A von Ivacaftor, in dem der G-BA Ivacaftor einen Zusatznutzen beschieden hatte (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034) [2]. Ergänzend werden die Daten der supportiven Rollover-Studie VX08-770-105 im Abschnitt 4.4.2 dargestellt. Die Studie VX08-770-105 wird 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 die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen, betrachtet.

Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, werden in Anwendungsgebiet B und Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, werden in Anwendungsgebiet D separat betrachtet.

Die Zielpopulation von Anwendungsgebiet A wird in den Studienpopulationen der Studie VX08-770-102 und VX08-770-103 wie folgt abgebildet:

- Studie VX08-770-103: Patienten mit CF im Alter von 6-11 Jahren mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel
- Studie VX08-770-102: Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren und älter mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel

Die Vorgaben zum Körpergewicht von mindestens 25 kg wurden zum Zeitpunkt der Erstzulassung im Jahr 2012 noch nicht für das damalige Anwendungsgebiet berücksichtigt, sondern erst im Zuge einer Anwendungsgebietserweiterung für die Zielpopulation definiert [1, 4]. Daher gibt es für die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 kein a priori definiertes Einschlusskriterium von mindestens 25 kg Körpergewicht. Der Anteil an Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg beträgt in der Studie VX08-770-102 0 % und in der Studie VX08-770-103 27 % [5-7].

Da das Einschlusskriterium von mindestens 25 kg Körpergewicht in der Studie VX08-770-103 somit nur zu 73 % erfüllt wird, wurden gemäß der Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 5.0 [7, 8] post hoc Subgruppenanalysen (Körpergewicht beim Screening < 25 kg; ≥ 25 kg) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5 und Abschnitt 4.3.1.3.21). Diese Analysen weisen darauf hin, dass die in der Studie VX08-770-103 gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation anwendbar sind.

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 der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg ermöglichten. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumcaftor/Ivacaftor [9, 10] und Tezacaftor/Ivacaftor [11] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutation bzw. Alterstufen 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 [12], daher wird im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studien 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 [13]. Daher bildet der Placebo-Studienarm die klinische Versorgungspraxis der BSC ab und eignet sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des 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 in den 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 48 Wochen
Die Anzahl der Todesfälle wurde in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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: absolute Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV₁%) über 48 Wochen (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) (absolut; z-Score) über 48 Wochen
- Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
 - Zeit bis zur ersten mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
 - Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen
- Veränderung der Punktzahl der European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS) über 48 Wochen (nur Studie VX08-770-102)

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Fragebogens (CFQ-R) über 48 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) über 48 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) über 48 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren

- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen

Studentypen

Es wurden zwei RCT eingeschlossen.

Datenquellen

Die Literatur- und Registerrecherche sowie die Studien des pharmazeutischen Unternehmers lieferten zwei Studien, die relevant für die vorliegende Fragestellung ist. Die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 sind zwei 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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	1	Patienten mit CF ohne G551D-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit CF mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen, die noch nicht 6 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	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 mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	RCT	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	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 zweier RCT (VX08-770-102 und VX08-770-103) von hoher Qualität herangezogen. Die Studien besitzen auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglichen 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 zweier RCT (VX08-770-102 und VX08-770-103) und entspricht somit dem höchstmöglichen Evidenzgrad bei Vorhandensein von Einzelstudien.

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 (Studie VX08-770-102)

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
Morbidität			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	10,85 [8,20; 13,50], p< 0,0001 1,34 [0,98; 1,70], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 17,33 [12,86; 21,81], p< 0,0001 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 1,27 [0,91; 1,63], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen absolute Verbesserung:		
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert 3,26 [2,01; 5,29], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert 4,27 [2,23; 8,17], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert 6,25 [2,58; 15,14], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,98 [0,54; 1,42], p< 0,0001 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,73 [0,39; 1,07], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (z-Score) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,36 [0,01; 0,70], p=0,042 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,70 [0,01; 1,39], p=0,049	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen		
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert 0,61 [0,43; 0,87], p=0,007	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert 0,47 [0,25; 0,89], p=0,020	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert 0,53 [0,31; 0,91], p=0,022	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert 0,46 [0,28; 0,73], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert 0,34 [0,16; 0,70], p=0,004	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert 0,41 [0,22; 0,78], p=0,007	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen		
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert 0,43 [0,27; 0,68], p=0,0003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert 0,64 [0,32; 1,26], p=0,195	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert 0,56 [0,29; 1,07], p=0,078	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -50,93 [-55,55; -46,32], p< 0,0001 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -3,76 [-4,32; -3,19], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,96 [-0,23; 8,14], p=0,064 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,02; 0,65], p=0,065	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Lebensqualität		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 12,73 [-24,46; 49,92], p=0,391 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,66 [-0,80; 2,12], p=0,318	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 8,60 [5,32; 11,87], p< 0,0001 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,84 [0,50; 1,17], p< 0,0001 RR ^a [95 %-KI], p-Wert 2,29 [1,42; 3,69], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]	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	
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf 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	
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	
Gastrointestinale Symptome	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
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 15,49 [-27,38; 58,36], p=0,371 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,63 [-0,82; 2,09], p=0,337	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,44 [1,33; 7,55], p=0,006 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,42 [0,10; 0,75], p=0,011	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -0,58 [-3,10; 1,94], p=0,651 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,07 [-0,40; 0,27], p=0,691	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 5,45 [1,97; 8,94], p=0,002 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,50 [0,17; 0,84], p=0,004	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 2,12 [-0,38; 4,63], p=0,096 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,27 [-0,05; 0,60], p=0,098	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,25 [1,51; 6,99], p=0,003 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,49 [0,16; 0,81], p=0,004	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 2,70 [-0,38; 5,77], p=0,086 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,27 [-0,06; 0,59], p=0,107	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,34 [1,23; 5,44], p=0,002 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,50 [0,17; 0,83], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,31 [0,12; 6,50], p=0,042 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,32 [-0,01; 0,64], p=0,054	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,57 [4,41; 10,73], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,75 [0,41; 1,10], p< 0,0001	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,28 [-0,08; 10,63], p=0,053	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,01; 0,66], p=0,058	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,48 [-2,29; 3,25], p=0,732	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,06 [-0,27; 0,38], p=0,729	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,99 [0,97; 1,01], p=0,332	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,57 [0,36; 0,90], p=0,014	Hinweis auf geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen:			
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,93 [0,79; 1,09], p=0,341	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,06 [0,58; 1,92], p=0,856	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,17; 20,32], p=0,598	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	0,24 [0,03; 2,06], p=0,153	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,11 [0,79; 1,55], p=0,560	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
<p>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen^b</p> <p>UE, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind:</p>			
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,26 [0,07; 0,88], p=0,019	Hinweis auf geringeren Schaden
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Schwindelgefühl (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	9,40 [1,23; 71,72], p=0,007	Hinweis auf höheren Schaden
Ausschlag (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [0,95; 8,37], p=0,049	Hinweis auf höheren Schaden
<p>SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</p>			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,40 [0,21; 0,75], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,40 [0,21; 0,75], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
<p>Schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</p>	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
<p>UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</p>			
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,26 [0,07; 0,88], p=0,019	Hinweis auf geringeren Schaden
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Schwindelgefühl (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	9,40 [1,23; 71,72], p=0,007	Hinweis auf höheren Schaden
Ausschlag (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [0,95; 8,37], p=0,049	Hinweis auf höheren Schaden
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten. 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 4.3.1.3.20 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-103)

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
Morbidität		
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	11,11 [4,40; 17,81], p=0,002 0,95 [0,34; 1,55], p=0,003 Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	14,40 [5,86; 22,94], p=0,001 0,96 [0,36; 1,57], p=0,003 Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen		
absolute Verbesserung:		
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [1,07; 7,42], p=0,037 Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. $\geq 7,5$ %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,10 [1,05; 9,15], p=0,041 Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	5,83 [1,33; 25,49], p=0,020 Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,28 [0,67; 1,88], p=0,0001 1,21 [0,59; 1,84], p=0,0003 Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Veränderung des BMI (z-Score) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,54 [0,32; 0,76], p< 0,0001 1,41 [0,77; 2,06], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,63 [0,55; 4,79], p=0,375	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	1,81 [0,51; 6,42], p=0,357	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 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 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	1,90 [0,53; 6,79], p=0,314	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	2,03 [0,18; 22,72], p=0,559	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	2,03 [0,18; 22,72], p=0,559	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-54,54 [-63,10; -45,97], p< 0,0001 -3,85 [-4,89; -2,82], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Lebensqualität		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,88 [-0,44; 10,20], p=0,071 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,51 [-0,06; 1,07], p=0,077	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 5,06 [-1,64; 11,76], p=0,135 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,43 [-0,13; 0,99], p=0,128	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	RR ^a [95 %-KI], p-Wert 1,65 [0,75; 3,61], p=0,204	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,22 [-3,88; 6,32], p=0,633 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,14 [-0,43; 0,70], p=0,629	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,69 [-0,79; 10,18], p=0,092 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,47 [-0,09; 1,04], p=0,099	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -2,24 [-6,27; 1,79], p=0,268 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,32 [-0,89; 0,24], p=0,256	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 6,61 [0,76; 12,46], p=0,028 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,65 [0,08; 1,23], p=0,027	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,69 [-5,43; 8,81], p=0,635 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,13 [-0,43; 0,69], p=0,648	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,99 [-5,29; 9,26], p=0,586 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,15 [-0,41; 0,72], p=0,583	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,85 [-5,09; 6,78], p=0,775	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,08 [-0,48; 0,64], p=0,767	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	15,58 [5,85; 25,31], p=0,002	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,94 [0,35; 1,53], p=0,003	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,56 [-0,55; 7,67], p=0,088	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,50 [-0,07; 1,07], p=0,083	
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,60 [-3,10; 10,30], p=0,285	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,31 [-0,26; 0,87], p=0,280	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]			
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,44 [-8,52; 1,65], p=0,180	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,35 [-0,92; 0,21], p=0,213	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,24 [-3,00; 3,50], p=0,8789	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,034 [-0,52; 0,60], p=0,893	
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,07 [-2,26; 8,39], p=0,253	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,24; 0,88], p=0,259	
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,71 [-1,57; 6,99], p=0,209	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,34 [-0,23; 0,90], p=0,238	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,65 [-2,18; 7,45], p=0,275	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,31 [-0,26; 0,87], p=0,278	

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,16 [-6,95; 7,27], p=0,964	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,01 [-0,55; 0,58], p=0,964	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,58 [-4,59; 11,76], p=0,382	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,26 [-0,30; 0,82], p=0,361	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	1,04 [0,96; 1,12], p=0,317	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,83 [0,29; 2,39], p=0,737	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen:			
moderate UE (CTCAE \geq 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,91 [0,67; 1,22], p=0,515	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE \geq 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,80 [0,24; 2,65], p=0,717	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 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,67 [0,71; 3,91], p=0,234	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen ^b			
UE, die bei \geq 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind:	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren 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

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Schwere UE (CTCAE ≥ 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
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten. 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 4.3.1.3.20 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) ausführlich kommentiert.

Unterstützend zu diesen Ergebnissen werden die Langzeitdaten der supportiven Rollover-Studie VX08-770-105 deskriptiv dargestellt (siehe Tabelle 4-132) [14]. Die Daten der Studie VX08-770-105 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen

Das forcierte Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV₁) quantifiziert den Schweregrad der mit CF-assoziierten Lungenerkrankung und stellt damit einen der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität bei CF dar (siehe Abschnitt 4.5.4). Die mittlere, absolute Veränderung des Anteils am Normalwert des FEV₁ (FEV₁%) war in Studie VX08-770-102 bis Woche 48 in der Ivacaftorgruppe (9,42 %) größer als in der Placebogruppe (-1,24 %) und resultierte in einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt von 10,85 % zugunsten von Ivacaftor (p < 0,0001).

Auch in Studie VX08-770-103 wurde eine Verbesserung des FEV₁% in der Ivacaftorgruppe ermittelt: 10,19 % im Vergleich zu -0,59 % in der Placebogruppe bis Woche 48 bei einem Behandlungseffekt von 11,11 %. Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und mit Placebo bezüglich der Verbesserung des FEV₁% waren in dieser Studie ebenfalls signifikant (p < 0,002).

Die Analyse des primären Endpunkts (absolute Veränderung des Anteils FEV₁% am erwarteten Normalwert) zeigte somit in beiden Studien einen substanziellen und signifikanten Behandlungseffekt.

Durch die zusätzlich zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Verbesserungen der FEV₁% wird deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion eine klinische Relevanz besitzt.

Da die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vorher-Nachher-Vergleich zeigen, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird, ergibt sich unmittelbar, dass bei längerer Behandlungsdauer dieser Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten mit sich bringt.

Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Im Rahmen einer großen Registerstudie in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America; USA) und in Großbritannien konnte eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor gezeigt werden [15].

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

Die Langzeitdaten der Studie VX08-770-105 über 96 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen hinsichtlich der absoluten Änderung des FEV₁% einen vergleichbaren Trend (siehe Tabelle 4-132).

Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 48 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% sind in der Größenordnung von ca. 17,3 % (Studie VX08-770-102) bzw. 14,4 % (Studie VX08-770-103) im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Zudem verdeutlicht das standardisierte Effektmaß Hedges'g die klinische Relevanz der dargestellten Ergebnisse.

Auch die relativen Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vorher-Nachher-Vergleich zeigen, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird. Daraus ergibt sich unmittelbar, dass bei längerer Behandlungsdauer dieser Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten mit sich bringt. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien konnte eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor gezeigt werden [15].

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

Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen

Das Körpergewicht (ausgedrückt als BMI und altersabhängiger z-Score des BMI) 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 [16]). Der BMI war bei den Patienten unter Ivacaftor nach 48 Wochen deutlich höher als unter BSC (0,98 kg/m² bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie 1,28 kg/m² bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren; jeweils $p < 0,001$).

Für die 47 Patienten in Studie VX08-770-102 im Alter von ≤ 20 Jahren wurden mittels der Wachstumstabellen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) der altersabhängige z-Score des BMI berechnet. Nach 48 Behandlungswochen betrug die mittlere Zunahme des altersabhängigen z-Scores des BMI in der Ivacaftorgruppe 0,33 Punkte im Vergleich zu -0,11 Punkten in der Placebogruppe (Behandlungsunterschied: 0,36 Punkte; $p=0,042$).

Für die Patienten in der Studie VX08-770-103 wurde der altersabhängigen z-Score des BMI ebenfalls mittels der Wachstumstabellen der CDC berechnet. Nach 48 Behandlungswochen betrug die mittlere Zunahme des altersabhängigen z-Scores des BMI in der Ivacaftorgruppe 0,36 Punkte im Vergleich zu -0,20 Punkten in der Placebogruppe (Behandlungsunterschied: 0,54 Punkte; $p < 0,0001$).

In beiden Studien nahmen die z-Scores in Woche 48 relativ zum Ausgangswert in den Ivacaftorgruppen substantiell zu, verschlechterten sich aber in den Placebogruppen.

Gemäß der Ernährungsrichtlinien für Patienten mit CF sind diese ausgeprägten Unterschiede der nach Alter adjustierten Parameter für den Ernährungszustand über die 50. Perzentile (z-Score von 0) hinaus klinisch wertvolle Ergebnisse [17]. Sie weisen einen für Kinder normalen Ernährungszustand aus, der zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann. Dies bedeutet, dass die mit Ivacaftor behandelten Patienten ein für ihr Alter im Mittel angemesseneres Gewicht erreichten, während die Patienten ohne Therapie mit Ivacaftor weiter untergewichtig blieben, welches einen Hinweis auf eine mögliche Entwicklungsstörung darstellt. Entsprechend besteht ein erheblicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich des Ernährungszustandes.

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

Die Langzeitdaten der Studie VX05-770-105 über 96 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen hinsichtlich der absoluten Veränderung des BMI einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-132).

Morbidität: Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen

In der vorliegenden Studie VX08-770-102 (Patientenpopulation im Alter von ≥ 12 Jahren) hatten unter Ivacaftor zu Woche 48 statistisch signifikant weniger Patienten eine pulmonale Exazerbation, eine Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation oder eine mit i. v. Antibiotika behandlungsbedürftige Exazerbation als unter Placebo (p-Werte=0,007; 0,020 und 0,022).

Die Rate der Patienten ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 48 betrug 66,3 % in der Ivacaftorgruppe und 43,6 % in der Placebogruppe. Dies bedeutet für die Ivacaftorgruppe eine statistisch signifikante Risikoreduktion für pulmonale Exazerbationen von 54,5 % (p=0,001). Zudem wurden unter Ivacaftor auch die Risiken für eine Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation und für eine mit i. v. Antibiotika behandelungspflichtige pulmonale Exazerbation in Studie VX08-770-102 statistisch signifikant reduziert (p=0,004 und p=0,007). Des Weiteren reduzierte sich in Studie VX08-770-102 unter Ivacaftor auch die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen statistisch signifikant (p=0,0003).

Entsprechend besteht ein erheblicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich der Rate und Dauer pulmonaler Exazerbationen für Patienten im Alter von 12 Jahren und älter.

Die Langzeitdaten der Studie VX08-770-105 über 96 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen im Vergleich zu den Daten der Studie VX08-770-102, dass die Exazerbationsraten für Patienten, die zuvor mit Placebo behandelt wurden (PLA/IVA) stets niedriger sind. Diese Patienten (PLA/IVA) zeigen unter der nachfolgenden Ivacaftor-Behandlung somit weniger pulmonalen Exazerbationen als unter der Placebo-Behandlung davor. Für Patienten, die sowohl in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 als auch in der Langzeitstudie VX08-770105 Ivacaftor erhielten, waren die Exazerbationsraten über 96 Wochen höher als in den Primärstudien, wobei hier auf die längere Expositionsdauer in der Langzeitstudie hingewiesen sei (Tabelle 4-132).

Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen

Die mittlere Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß war in Studie VX08-770-102 bis Woche 48 für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe (-49,75 vs. 1,30 mmol/l; Behandlungsunterschied: -50,93 mmol/l; p< 0,0001). Ebenso war in Studie VX08-770-103 die mittlere Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 48 für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe -59,00 vs. -4,90 mmol/l; Behandlungsunterschied: -54,54 mmol/l; p< 0,0001).

Die diagnostische Schwelle für den Befund „zystische Fibrose“ liegt bei einer Chloridkonzentration von 60 mmol/l im Schweiß. Die meisten der mit Ivacaftor behandelten Patienten lagen nach der Therapie unterhalb dieses Wertes.

Die Konzentration von Chloridionen im Schweiß diene als diagnostisches Werkzeug zur Ermittlung der CFTR-Funktion und erlaubt im Rahmen dieses Nutzendossiers die Feststellung, dass Ivacaftor die Funktion des CFTR-Proteins verbessert. 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 erheblichen Zusatznutzen begründet.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen

Als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den beschriebenen Studien 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 behandelten Patienten wurde zuvor unabhängig als minimale klinische relevante Differenz (Minimal Clinical Important Difference; MCID) ermittelt. Diese wurde nach 48 Wochen in beiden Studien überschritten und war in Studie VX08-770-102 zugunsten von Ivacaftor vs. Placebo statistisch signifikant höher ($p=0,001$).

Der Behandlungsunterschied betrug unter den Patienten im Alter von 12 Jahren oder mehr für die gepoolte Version „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“ sogar über acht Punkte und war zu Woche 48 statistisch signifikant ($p < 0,0001$) und klinisch relevant.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen

Auch in weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (darunter „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „subjektiver Gesundheitszustand“) erzielte die Behandlung mit Ivacaftor bei den Patienten ≥ 12 Jahre signifikante Verbesserungen im Vergleich zur BSC. Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung liegt zudem eine belegte klinische Relevanz vor. (Für die CFQ-R Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ waren die Domänen „Körperbild“ und „Essstörungen“ statistisch signifikant).

Für die CFQ-R Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ von Kindern im Alter zwischen 6-11 Jahren (Studie VX08-770-103) wurden in den Domänen „Körperbild“ ($p=0,028$) und „Gewichtsprobleme“ ($p=0,002$) ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor erzielt. Es liegt für die Domäne „Gewichtsprobleme“ zudem eine belegte klinische Relevanz vor.

Die Ergebnisse zeigen wie durch die Therapie mit Ivacaftor sehr unterschiedliche, wesentliche Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität positiv beeinflusst werden. Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet.

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen

Ein außerordentlicher Vorzug der Behandlung mit Ivacaftor zeigte sich bei der Inzidenz von SUE: Unter den Patienten ab 12 Jahren traten diese während der Therapie mit Ivacaftor innerhalb der 48 Behandlungswochen bei lediglich 20 Patienten (24,1 %) auf. Im Vergleich dazu erlitten 33 Patienten (42,3 %) in der Placebogruppe mindestens ein SUE. Im direkten Gruppenvergleich zeigten sich unter Ivacaftor statistisch signifikant weniger SUE ($p=0,014$).

Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen

Für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, wurde für Patienten ab 12 Jahren unter Ivacaftor statistisch signifikant weniger UE im PT „Lungenfunktion erniedrigt“ gemeldet. Des Weiteren traten unter Ivacaftor weniger UE in der SOC „kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ auf, wobei insbesondere für den dazugehörigen PT „Zystische Fibrose der Lunge“ weniger UE gemeldet wurden. Diese Ergebnisse waren ebenfalls statistisch signifikant. Für die PTs „Schwindelgefühl“ und „Ausschlag“ wurden unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant mehr UE gemeldet. Die beschriebenen Ergebnisse waren auch bei der Detaildarstellung für UE, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, statistisch signifikant. Keines der gemeldeten UE der PT „Schwindelgefühl“ und „Ausschlag“ wurde in der Studie VX08-770-102 als SUE eingestuft und führte bei keinem Patienten zum Therapieabbruch [5, 18]. Dies kann auch anhand der Ergebnisse der Detaildarstellung für SUE bzw. schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, bestätigt werden, da hier keine statistisch signifikanten Ergebnisse zuungunsten für Ivacaftor für die genannten PT auftraten (siehe Tabelle 4-83 und Tabelle 4-85).

Für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, waren die Ergebnisse für die SOC „kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor. Auch hier waren die gemeldeten UE für das dazugehörigen PT „Zystische Fibrose der Lunge“ statistisch signifikant weniger.

In der Gesamtschau stimmen die Sicherheitsdaten der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ivacaftor überein [3], sodass bei einer Behandlung mit Ivacaftor nicht von einem erhöhten Schadenspotenzial ausgegangen wird.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vor, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX05-770-105 über 96 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, verdeutlichen das gute Sicherheitsprofil von Ivacaftor bei einer Langzeitbehandlung (siehe Tabelle 4-132).

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden. Hierbei ist positiv hervorzuheben, dass bei der Behandlung mit Ivacaftor auch in Studie VX08-770-103, also bei der Gruppe der 6-11-jährigen Kinder keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwerere Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo beobachtet wurden.

Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens

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

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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 **erheblichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Fast alle in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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 den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung dieses Anwendungsgebietes hatte der G-BA Ivacaftor einen Zusatznutzen attestiert (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034) [2].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-4: 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 die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen ^a	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a: Die Zielpopulation wird durch die Studienpopulationen der Studie VX08-770-102 und VX08-770-103 abgebildet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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 A bezieht sich auf die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CTFR-Gen, bei Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudien (VX08-770-102 und VX08-770-103) 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 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 den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert werden.

Die Fragestellung dieses Anwendungsgebietes beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikation von Ivacaftor bei Patienten mit CF ab 6 Jahren mit der Gating-Mutation G551D (Klasse III) auf dem CFTR-Gen und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Der Nachweis wird auf Basis zweier RCT (VX08-770-102 und VX08-770-103) durchgeführt. Supportiv werden Langzeitdaten der Studie VX08-770-105 im Abschnitt 4.4.2 dargestellt, die die Ergebnisse der RCT VX08-770-102 und VX08-770-103 stützen. Die Studie VX08-770-105 wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Patientenpopulationen

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 die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen, betrachtet.

Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, werden in Anwendungsgebiet B und Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, werden in Anwendungsgebiet D separat betrachtet.

Die Zielpopulation wird in den Studienpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 wie folgt abgebildet:

- Studie VX08-770-103: Patienten mit CF im Alter von 6-11 Jahren mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel
- Studie VX08-770-102: Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren und älter mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel

Die Vorgaben zum Körpergewicht von mindestens 25 kg wurden zum Zeitpunkt der Erstzulassung im Jahr 2012 noch nicht für das damalige Anwendungsgebiet berücksichtigt, sondern erst im Zuge einer Anwendungsgebietserweiterung für die Zielpopulation definiert [1, 4]. Daher gibt es für die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 kein a priori definiertes Einschlusskriterium von mindestens 25 kg Körpergewicht. Der Anteil an Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg beträgt in der Studie VX08-770-102 0 % und in der Studie VX08-770-103 27 % [5-7].

Da das Einschlusskriterium von mindestens 25 kg Körpergewicht in der Studie VX08-770-103 somit nur zu 73 % erfüllt wird, wurden gemäß der IQWiG-Methoden 5.0 [7, 8] post hoc Subgruppenanalysen (Körpergewicht beim Screening < 25 kg; ≥ 25 kg) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5 und Abschnitt 4.3.1.3.21). Diese Analysen weisen darauf hin, dass die in der Studie VX08-770-103 gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation anwendbar sind.

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 mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg ermöglichten. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumcaftor/Ivacaftor [9, 10] und Tezacaftor/Ivacaftor [11] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutation 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 [12], daher wird im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studien 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 [13]. Daher bildet der Placebo-Studienarm die klinische Versorgungspraxis der BSC ab und eignet sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in den eingeschlossenen RCT (VX08-770-102 und VX08-770-103) erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen
Die Anzahl der Todesfälle wurde in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen
- Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
 - Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
 - Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen
- Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen (nur Studie VX08-770-102)

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen

Studientypen

Es wurden zwei RCT (VX08-770-102 und VX08-770-103) 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 von Studien bewertet, welche die in der folgenden Tabelle definierten Kriterien erfüllen (Tabelle 4-5). Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen	1	Patienten mit CF ohne G551D-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit CF mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen, die noch nicht 6 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	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"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	RCT	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	7

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
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
a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d. h. der Population der zugelassenen Indikation des zu bewertenden Arzneimittels:

- Patienten mit CF ab 6 Jahren mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg.

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 [9, 10] und Tezacaftor/Ivacaftor [11] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutation bzw. Altersstufen zugelassen.

In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studien sollten Patienten ihre bestehenden symptomatischen Therapien zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor weiterführen. Alle in den Studien eingeschlossenen Patienten erhielten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten [13]. Daher bildet der Placebo-Studienarm die klinische Versorgungspraxis der BSC ab und eignet sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des 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

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. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Das entspricht auch den Vorgaben der Leitlinie der EMA zur Durchführung von klinischen Studien zur Zulassung neuer Medikamente bei CF [19]. Der Fokus bei der Studienselktion 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 4-5). 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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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 dokumentiert.

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 4-5 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der RCT (VX08-770-102 und VX08-770-103) 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.

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

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

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

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 Studienpopulationen

Die Charakteristika der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) für die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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
- FEV1%
- BMI [kg/m²]
- Körpergewicht (absolut [kg], altersabhängiger z-Score)
- Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l]
- Begleitmedikationen (erfasst wurden alle von ≥ 10 % der Probanden eingenommenen Medikamente)

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen während der Studienteilnahme wird pro Studienarm dargestellt. Die Anzahl der Todesfälle wurde in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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 (FEV₁%) über 48 Wochen

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Standardwert 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 FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [19]. Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit der CF-assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit der CF-assoziierten 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) FEV₁% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [20].

Die Ergebnisdarstellung der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV₁% über 48 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 FEV₁ erfolgte in den Behandlungs- und Erweiterungsphase der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 (Part B) zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.

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

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

Bei jeder spirometrischen Messung wurden Zeit und Datum der Anwendungen von Bronchodilatoren innerhalb von 24 Stunden vor der Spirometrie aufgezeichnet.

Im Studienverlauf der Studie VX08-770-102, inklusive der Screeningphase, Run-In-Phase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungs- und Erweiterungsphase der Studie 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 Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (z. B. zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten vor der Anwendung 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 Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.
- Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen (z. B. zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.

- Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.

Im Studienverlauf der Studie VX08-770-103, inklusive der Screeningphase (Part A und B), Run-In-Phase (Part B) und der Verlaufskontrollvisite (Part B), sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungs- und Erweiterungsphase in Part B der Studie 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 (Part A und B) sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (z. B. Part B zur Visite an Tag -14, 1 und 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden.
- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten in Part B an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.
- Falls der Patient in Part B an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen (z. B. Part B zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.
- Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [21]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte nach Knudson-Standards [22]. Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.

In der Studie VX08-770-102 erfolgte die primäre Analyse sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁% mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurements): abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% adjustiert.

In der Studie VX08-770-103 erfolgte die primäre Analyse sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁% mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% adjustiert.

Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studien zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in den vorliegenden Studien demnach als Morbiditätspunkt. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA [19]. 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 [20].

Operationalisierung:

Die Messung des Körpergewichts erfolgte in den Behandlungs- und Erweiterungsphase der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 (Part B) zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 vor Einnahme der morgendlichen Dosis der Studienmedikation ohne Schuhe.

Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

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

Sowohl das Körpergewicht als auch der BMI wurden mittels der Wachstumstabellen des CDC nach Alter und Geschlecht normiert. Diese gingen in die Analyse als altersabhängige z-Scores ein. Die verwendeten Wachstumstabellen beziehen sich auf pädiatrische Populationen, so dass die z-Scores für Patienten > 20 Jahre nicht ermittelt werden konnten. Dabei repräsentiert ein z-Score von 0 die 50. Perzentile der Standardwerte aus den Wachstumstabellen und entspricht damit der Norm der Vergleichspopulation.

In der Studie VX08-770-102 erfolgte die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt (Veränderungsrate) der Änderungen des Körpergewichts bzw. des BMI über den Studienverlauf von 48 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und BMI bzw. BMI z-Score adjustiert.

In der Studie VX08-770-103 erfolgte die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt (Veränderungsrate) der Änderungen des Körpergewichts bzw. des BMI über den Studienverlauf von 48 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% und BMI bzw. BMI z-Score adjustiert.

Die Auswertungsmethodik berücksichtigt alle im Verlauf der 48 Wochen vorliegenden BMI-Angaben.

Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen, darunter:

- Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen

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

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF die häufigste Ursache für Lungenschäden oder den Tod [23-26]. Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Durchschnittlich treten bei Patienten mit einem 30%-igen FEV₁% jährlich mehr als zwei pulmonale Exazerbationen, während Patienten mit FEV₁% zwischen 50-80 % etwa eine Exazerbation im Jahr erleiden (diese Angaben wurden bei der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD) ermittelt, gelten aber weitgehend analog bei CF) [27]. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität gekoppelt [23]. 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 [28]. Pulmonale Exazerbationen sind somit ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt [2, 28-31]. 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 [20].

Operationalisierung:

Eine pulmonale Exazerbation war in den Studienprotokollen der eingeschlossenen Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:

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

Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Ionotophorese 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 [32]. 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 [33]. Dieser Parameter wird supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine zu beurteilen.

Operationalisierung:

Zu jedem Studienzeitpunkt 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 Behandlungs- und Erweiterungsphase der Studie VX08-770-102 und VX08-770-103 (Part B) musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, an dem die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte.

Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchloridkonzentration über den Studienverlauf von 48 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo beruht auf einem adjustierten MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung \times Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (nur für Studie VX08-770-102), FEV₁% und Chloridkonzentration im Schweiß adjustiert.

Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen

Bei diesem Fragebogen handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen zur patienteneigenen Beurteilung als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [34]. Er besteht aus den fünf Dimensionen Beweglichkeit, Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst-/Niedergeschlagenheit. Aus diesen Dimensionen wird ein einzelner Indexwert berechnet.

Operationalisierung:

Der EQ-5D-Fragebogen wurde nur in der Studie VX08-770-102 erhoben. Die Patienten (oder die Eltern/Betreuer des Patienten) füllten den EQ-5D (für Patienten im Alter von 12 Jahren und älter) vor Einnahme der jeweiligen Dosis der Studienmedikation in der Behandlungs- und Erweiterungsphase zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 aus. Zu jeder Visite musste der Fragebogen vollständig ausgefüllt sein, bevor jegliche Untersuchungen (außer dem CFQ-R) vorgenommen wurden.

Die EQ-5D VAS (0-100 mm) bewertet den allgemeinen Gesundheitszustand eines Patienten und kategorisiert diesen auf einer Skala von null (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Eine Zunahme des Wertes spiegelt somit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten wider.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und EQ-5D VAS-Score adjustiert.

Lebensqualität

Folgende Endpunkte zur Lebensqualität werden dargestellt:

- *Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen*
- *Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen*
- *Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen*

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehört auch Depression, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen [35, 36]. Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch CF beeinträchtigt [37]. Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar [38].

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 [38, 39]. Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus der Erhebung wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln [34]. Der Fragebogen CFQ-R ist ein für die CF spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt [40-44]. Eine Differenz von mindestens vier Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird MCID betrachtet [45]. Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung [34, 39, 46, 47].

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

Operationalisierung:

Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen in den Behandlungs- und Erweiterungsphase der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 (Part B) im Rahmen der Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 in validierten übersetzten Versionen in ihrer Muttersprache ausfüllen. Der CFQ-R musste vor Verabreichung der Studienmedikation sowie vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.

In der Studie VX08-770-102 füllten Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren (an Tag -14) die Version CFQ-R „Kinder 12-13 Jahre“ eigenständig aus. Die Eltern bzw. der gesetzliche Vormund füllten zusätzlich die Version CFQ-R „Eltern/Erziehungsberechtigte“ aus. Patienten ab 14 Jahren füllten die Version CFQ-R „Jugendliche oder Erwachsene“ selbständig aus. In diesem Modul 4A werden die Ergebnisse der Versionen „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“ gepoolt dargestellt.

In der Studie VX08-770-103 wurde bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (an Tag -14) der Fragebogen CFQ-R „Kinder 6-11 Jahre“ im Interviewer-Format zusammen mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter ausgefüllt, der Fragebogen CFQ-R „Eltern/Erziehungsberechtigte“ von den Eltern bzw. dem gesetzlichen Vormund.

Anhand der Fragebögen werden Daten zur Lebensqualität, Schule, Arbeit und alltäglichen Aktivitäten, mit CF-assoziierte Beschwerden und Symptome sowie demografische Informationen erhoben.

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: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne) adjustiert.

In der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird eine Differenz von mindestens vier Punkten als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert [45]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens vier Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.

Sicherheit/Verträglichkeit

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- *Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten*
- *Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren*
- *Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen*

Operationalisierung:

Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bsp. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, Elektrokardiogramm (EKG), Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden. Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.

UE wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 12.0, nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert.

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 „Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“ 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 4-6). 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 4-6: Klassifizierung der Schwere der UE

Klassifikation	Definition
Mild (Grad 1)	Wahrnehmung eines Ereignis, welches die täglichen Aktivitäten des Patienten geringfügig beeinträchtigen kann.
Moderat (Grad 2)	Unwohlsein ist ausreichend, um einen spürbaren Einfluss auf die täglichen Aktivitäten des Patienten zu verursachen.
Schwer (Grad 3)	Handlungsunfähigkeit oder erheblicher Einfluss auf die täglichen Aktivitäten des Patienten.
Lebensbedrohlich (Grad 4)	Der Patient ist unmittelbar dem Risiko ausgesetzt zu sterben ausgehend von dem aufgetretenen Ereignis. Darunter gehören keine Ereignisse, die, wenn sie in einer schwereren Form auftreten würden, zum Tod führen könnten.

Im vorliegenden Dossier werden alle UE nach Schweregrad (CTCAE ≥ 2 , ≥ 3 und $\geq 4/5$) dargestellt. Auf eine Darstellung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 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 48 Wochen“ dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.15).

Der Prüfarzt bewertet außerdem, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines UE und der Studienmedikation besteht. Hierfür wurde die in Tabelle 4-7 dargestellte Klassifizierung herangezogen.

Tabelle 4-7: Klassifizierung für den kausalen Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation

Klassifikation	Definition
Zusammenhang besteht	Ereignis tritt innerhalb eines sinnvollen zeitlichen Zusammenhangs nach Verabreichung der Studienmedikation auf, es gibt keine andere deutliche Ursache, ggf. gestützt durch Verbesserung nach Absetzen der Studienmedikation und/oder Wiederauftreten nach erneuter Anwendung.
Zusammenhang besteht möglicherweise	Ereignis tritt innerhalb eines sinnvollen zeitlichen Zusammenhangs nach Verabreichung der Studienmedikation auf, es besteht die Möglichkeit, dass das Ereignis durch den klinischen Status des Patienten oder anderen Faktoren hervorgerufen wurde. Informationen zum Absetzen der Studienmedikation fehlen oder sind unklar.
Zusammenhang unwahrscheinlich	Ereignis könnte, muss aber nicht deutlich innerhalb eines sinnvollen zeitlichen Zusammenhangs nach Verabreichung der Studienmedikation auftreten, es ist wahrscheinlich, dass das Ereignis durch den klinischen Status des Patienten oder anderen Faktoren hervorgerufen wurde. Dazu gehören Ereignisse, für die unzureichende oder widersprüchliche Informationen vorliegen, welche keine angemessene Beurteilung erlauben.
kein Zusammenhang	Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der Studienmedikation.

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 4-7).

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 ≥ 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.

Für die Sicherheitsendpunkte werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-102 bzw. VX08-770-103 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.

Dargestellte Effektschätzer

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das Relative Risiko (RR) inklusive des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) und des p-Werts berichtet. Zudem wird das Odds Ratio (OR) sowie die absolute Risikoreduktion (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 wurde das Generalized Linear Mixed Model (GLIM) oder Generalized Estimating Equation (GEE)-Modell 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-Methoden [8] 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 „Unstructured Covariance Matrix“ oder für die CFQ-R Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ der Studie VX08-770-102 mittels einer „Compound Symmetry Covariance Matrix“.

Die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen wird als Rate Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) angegeben. Die Berechnung erfolgt mittels GEE-Modell mit Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre), und log(Studienzeit) als „Offset“ für Studie VX08-770-102 und mittels GLIM-Modell mit Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %) und log(Studienzeit) als „Offset“ für Studie VX08-770-103.

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. Die Berechnung des HR erfolgte für die Zeit bis zum ersten Ereignis sowie für zensierte Beobachtungen mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit wenigstens zwei Ereignissen in jedem Studienarm): Behandlung als fester Effekt; für Studie VX08-770-102 adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) und für die Studie VX08-770-103 adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 Studie VX11-770-102 wurden für den primären Studienendpunkt, die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen, zusätzlich zur primären Auswertung mittels MMRM sieben weitere Analysemethoden angewendet, deren Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2 berichtet werden:

- Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA)
- ANCOVA mit Last-Observation-Carried-Forward-Methode
- ANCOVA mit Worst-Case-Imputation
- ANCOVA mit Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (Dropout Reason-Based)
- Pattern Mixture Model (PMM; Early Termination, Completer, Overall) für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (Missing Pattern) (bei einer Abbruchrate von > 10 % gesamt oder in beiden Behandlungsgruppen)

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen dienen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der primären MMRM-Analyse bezüglich des Effekts fehlender Daten.

Weitere Sensitivitätsanalysen über 48 Wochen wurden in der Studie VX11-770-102 und VX11-770-103 nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen
- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen
- Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen

- Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen (nur Studie VX08-770-102)
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen

Folgende Merkmale werden im Rahmen dieses Nutzendossiers zur Definition der Subgruppen verwendet:

Studie VX08-770-102

In der Studie VX08-770-102 waren die folgenden Subgruppenmerkmale, die in diesem Dossier dargestellt werden, a priori definiert:

- Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)
- FEV1% zu Studienbeginn (< 70 % vs. ≥ 70 %)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Studie VX08-770-103

In der Studie VX08-770-103 waren die folgenden Subgruppenmerkmale, die in diesem Dossier dargestellt werden, a priori definiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)

Zudem werden Subgruppenanalysen für das Merkmal „FEV₁% zu Beginn von Part B“ für die Studie dargestellt. Die a priori definierten Trennpunkte (< 70 % vs. ≥ 70 % bis ≤ 90 % vs. > 90 %), die den Schweregrad der Erkrankung adäquat widerspiegeln, wurden post hoc modifiziert (≤ 90 % vs. > 90 %). Die Modifikation erfolgte, da in der Zielpopulation nur vier Patienten im Ivacaftor-Arm und acht Patienten im Placebo-Arm ein FEV₁% < 70 % aufwiesen und die Analysen für den jeweiligen Trennpunkt a priori nur durchgeführt wurden, wenn mindestens fünf Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm vorlagen [6].

Ergänzend dazu wurde für die Studie VX08-770-103 eine Subgruppenanalyse für das Merkmal „Körpergewicht beim Screening“ (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) durchgeführt. Im Zuge der Anwendungsgebietserweiterungen [4] zu Ivacaftor wurde das Label gemäß Erstzulassung zur Behandlung der CF

- *„Kalydeco[®] ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen“*

bezüglich des Gewichtes näher spezifiziert:

- *„Kalydeco-Tabletten[®] sind angezeigt zur 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 G551D, [...]“.*

Um dieses zu adressieren und da weniger als 80 % der Patienten (73 %) des Full Analysis Set (FAS) der Studie VX08-770-103 beim Screening ein Körpergewicht von 25 kg aufwiesen, wurde die entsprechende Subgruppenanalyse gemäß IQWiG-Methoden 5.0 post hoc durchgeführt [7, 8].

Eine Aufspaltung der Studienpopulation (Patienten 6-11 Jahre) in verschiedene Altersklassen wird für die vorliegende Indikation aus medizinischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet. Daher wurde für die Studie VX08-770-103 keine Subgruppenanalyse nach Alter definiert.

Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren wird aus statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet, sodass für die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 nur Subgruppenanalysen nach geografischer Region durchgeführt werden.

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 [8]. 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 [8]. 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 erfolgt die Darstellung und die Interpretation der Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens auf Subgruppenniveau (Abschnitt 4.3.1.3.21).

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 [8].

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 ($RR < 0,05$) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20; [48]).

Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll, daher wurde diese auch auf Subgruppenniveau nicht durchgeführt.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison (MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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 indirekten Vergleiche durchgeführt, da direkte Evidenz in Form zweier RCT vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-8: 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"> Ivacaftor 25 mg oder 75 mg für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Ivacaftor 75 mg oder 25 mg für 14 Tage Ivacaftor 75 mg oder 150 mg für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Ivacaftor 150 mg oder 75 mg für 14 Tage oder Placebo für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Placebo für 14 Tage <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 ^a	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 (Ppen-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
<p>a: Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen, die die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [49]. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Information: 04.06.2019

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX06-770-101	andere Studiendauer
VX08-770-104	andere Population
VX10-770-106	andere Studiendauer
VX11-770-110	andere Population
VX12-770-111	andere Population
VX12-770-113	andere Population
VX14-661-108	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-C.

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

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

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

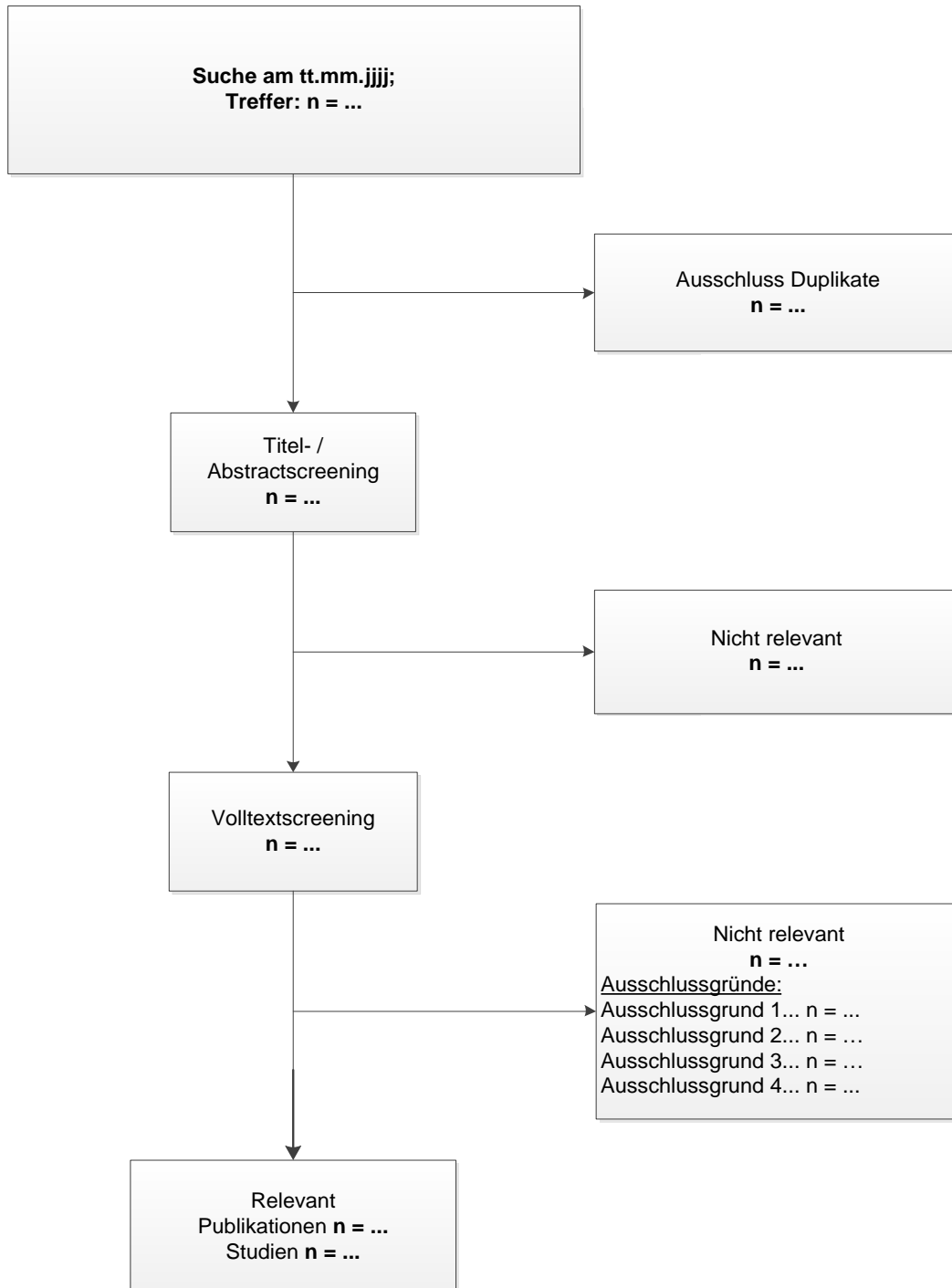


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

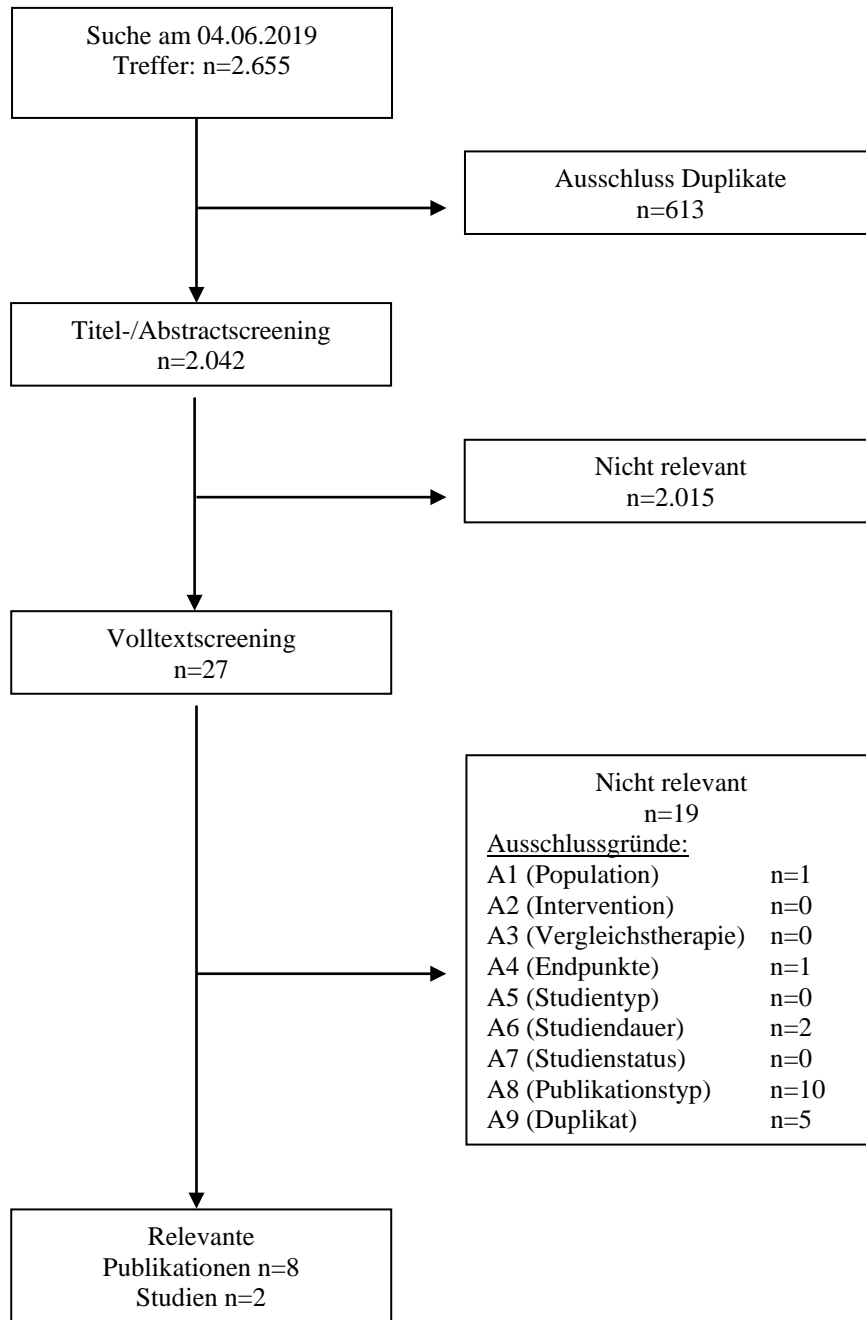


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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. Fünf Publikationen wurden während der Duplikateliminierung nicht als Duplikate erkannt, sondern erst während der Volltextsichtung als solche identifiziert. Bei diesen Duplikaten handelt es um Publikationen zu relevanten Studien mit identischem Inhalt. Daher werden nur acht Publikationen als relevant betrachtet und die entsprechenden fünf Duplikate in Anhang 4-C als ausgeschlossene Volltexte gelistet. Es wurden zwei Studien 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 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutische n Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher che identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VX08-770-102	ClinicalTrials.gov: [ID: NCT00909532 [50]] EU-CTR: [ID: EUCTR2008-007416-15-IE [51]] WHO ICTRP: [ID: EUCTR2008-007416-15-IE [52]] PharmNet.Bund: [ID: 2008-007416-15 [53]]	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutische n Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher che identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VX08-770-103	ClinicalTrials.gov: [ID: NCT00909727 [54]] EU-CTR: [ID: EUCTR2008-007479-26-IE [55]] WHO ICTRP: [ID: EUCTR2008-007479-26-IE [56]] PharmNet.Bund: [ID: 2008-007479-26 [57]]	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 4-10 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
VX08-770-102	ja	ja	nein	ja [5]	ja [50-53]	ja [18, 58-62]
VX08-770-103	ja	ja	nein	ja [6]	ja [54-57]	ja [61-64]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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 4-12: 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
VX08-770-102	RCT, Phase III, doppelblind, parallel	Pateinten mit CF und der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 12 Jahren oder älter	Ivacaftor (n=84) Placebo (n=83) jeweils zusätzlich zu BSC	Run-In-Phase: 14 Tage Behandlungsphase: von 24 Wochen + Erweiterungsphase: bis Woche 48 Verlaufskontrolle: 4 Wochen nach letzter Dosis-ein- nahme Langzeit- Verlaufskontrolle: 2 Jahre nach letzter Dosis-einnahme Open-label Erweiterungsphase: bis Woche 96	Nordamerika, Europa und Australien 06/2009 – 01/2011	<u>primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV ₁ % über 24 Wochen <u>weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Veränderung des BMI Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten, Dauer) Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (S)UE

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

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
						UE nach Schweregrad UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
VX08-770-103	RCT, doppelblind, parallel in zwei Teilen	Kinder mit CF und der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter zwischen 6 und 11 Jahren	Teil A: Ivacaftor (n=8) Teil B: Ivacaftor (n=26) Placebo (n=26)	Teil B: Run-In-Phase: 14 Tage Behandlungsphase: von 24 Wochen + Erweiterungsphase: bis Woche 48 Verlaufskontrolle: 4 Wochen nach letzter Doseinnahme Langzeit-Verlaufskontrolle: 2 Jahre nach letzter Doseinnahme Open-label Erweiterungsphase: bis Woche 96	Nordamerika, Europa und Australien Teil A: 8/2009 – 11/2009 Teil B: 12/2010 – 04/2011	<u>primärer Endpunkt (Teil B):</u> Veränderung des FEV ₁ % über 24 Wochen <u>weitere patientenrelevante Endpunkte (Teil B):</u> Veränderung des BMI Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten, Dauer) Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R

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

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
						Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (S)UE UE nach Schweregrad UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienberichte der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [5, 6]						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX08-770-102	Ivacaftor 150 mg, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Placebo, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Behandlungsdauer:48 Wochen
VX08-770-103	Teil A: 100 mg Ivacaftor einmalig Teil B: Ivacaftor 150 mg, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Teil A: nicht zutreffend Teil B: Placebo, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Behandlungsdauer: 48 Wochen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
VX08-770-102		
N	83	78
Geschlecht, n (%)		
männlich	39 (47,0)	38 (48,7)
weiblich	44 (53,0)	40 (51,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert ± SD	26,2 (9,85)	24,7 (9,21)
Median (Spanne)	25,0 (12-53)	23,0 (12-53)
< 18 Jahre	19 (22,9)	17 (21,8)
≥ 18 Jahre	64 (77,1)	61 (78,2)
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	21,74 (3,66)	21,88 (3,49)
Körpergewicht (z-Score)		
n	24	23
Mittelwert ± SD	-0,47 (1,02)	-0,58 (0,90)
Median (Spanne)	-0,58 (-1,99-1,57)	-0,65 (-2,31-0,87)
Körpergewicht (kg) ^a		
Mittelwert ± SD	61,70 (14,26)	61,21 (13,93)
Median (Spanne)	58,80 (30,2-107,2)	58,65 (31,9-109,9)

Studie	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	81 (97,6)	77 (98,7)
nach lokalen Richtlinien Frage nicht erlaubt	2 (2,4)	1 (1,3)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch nicht	0 81 (97,6)	0 77 (98,7)
hispanisch/lateinamerikanisch nach lokalen Richtlinien Frage nicht erlaubt	2 (2,4)	1 (1,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	50 (60,2)	50 (64,1)
Europa	23 (27,7)	19 (24,4)
Australien	10 (12,0)	9 (11,5)
FEV ₁ %		
Mittelwert ± SD	63,46 (16,14)	63,67 (16,83)
Median (Spanne)	66,1400 (37,29-98,23)	67,19 (31,57-97,13)
FEV ₁ %, n (%)		
< 70 %	49 (59,0)	45 (57,7)
≥ 70 %	34 (41,0)	33 (42,3)
Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l]		
n	78	74
Mittelwert ± SD	100,35 (10,0)	100,13 (10,63)
Median (Spanne)	100,50 (74,5-128,0)	100,25 (58,0-121,5)
Zeitgleiche Behandlung mit einer Begleitmedikation als BSC, n (%)	83 (100,0)	78 (100,0)
VX08-770-103^b		
N	26	26
Geschlecht, n (%)		
männlich	9 (34,6)	16 (61,5)
weiblich	17 (65,4)	10 (38,5)
Alter (Jahre)		
Mittelwert ± SD	8,9 (2,00)	8,9 (1,86)
Median (Spanne)	9,0 (6-12)	8,5 (6-12)
6 bis 8 Jahre	12 (46,2)	13 (50,0)
9 bis 11 Jahre	11 (42,3)	12 (46,2)
> 11 Jahre	3 (11,5)	1 (3,8)
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	17,13 (2,61)	16,83 (1,75)

Studie	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
Körpergewicht (z-Score)		
n	26	26
Mittelwert ± SD	-0,02 (1,01)	-0,16 (0,77)
Median (Spanne)	-0,15 (-2,24-2,10)	-0,21 (-1,38-1,51)
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert ± SD	31,81 (9,95)	30,04 (7,16)
Median (Spanne)	28,15 (18,8-62,6)	29,70 (17,8-46,3)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	22 (84,6)	23 (88,5)
andere	2 (7,7)	1 (3,8)
nach lokalen Richtlinien Frage nicht erlaubt	2 (7,7)	2 (7,7)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch nicht	1 (3,8)	0
hispanisch/lateinamerikanisch nach lokalen Richtlinien Frage nicht erlaubt	23 (88,5)	24 (92,3)
2 (7,7)	2 (7,7)	
Region, n (%)		
Nordamerika	12 (46,2)	15 (57,7)
Europa	6 (23,1)	5 (19,2)
Australien	8 (30,8)	6 (23,1)
FEV ₁ %		
Mittelwert ± SD	84,73 (15,83)	83,74 (20,37)
Median (Spanne)	85,21 (52,40-133,79)	85,35 (44,02-116,27)
FEV ₁ %, n (%)		
< 70 %	4 (15,4)	8 (30,8)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	12 (46,2)	6 (23,1)
> 90 %	10 (38,5)	12 (46,2)
Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l]		
n	24	24
Mittelwert ± SD	104,31 (14,54)	104,79 (8,87)
Median (Spanne)	104,75 (54,0-128,0)	105,00 (92,0-121,0)
Zeitgleiche Behandlung mit einer Begleitmedikation als BSC, n (%)		
	26 (100,0)	26 (100,0)
<p>a: Das Durchschnittsgewicht der Patienten lag in der Studie VX08-770-102 bei 61 kg im Placebo-Arm und 62 kg im Ivacaftor-Arm. Keiner der Patienten wog weniger als 30 kg, sodass alle Patienten das durch die Indikation vorgegebenen Gewichtskriterium von mindestens 25 kg Körpergewicht erfüllten.</p> <p>b: Charakteristika der Studienpopulation aus dem Studienpart B.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Studienberichte der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [5, 6]</p>		

Die Charakterisierung der Studienpopulation erfolgte anhand des vollständigen Analysesets (FAS).

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Patientendispositionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Disposition	Ivacaftor N (%)	Placebo N (%)
Studie VX08-770-102		
Randomized Set	84	83
FAS	83 (98,8)	78 (94,0)
Safety Set	83 (98,8)	78 (94,0)
Studie bis Woche 24 regulär beendet	80 (96,4)	71 (91,0)
Studie bis Woche 24 abgebrochen:	3 (3,6)	7 (9,0)
UE	1 (1,2)	3 (3,8)
Schwangerschaft	1 (1,2)	0
Behandlung mit untersagter Medikation notwendig	1 (1,2)	1 (1,3)
Rückzug des Einverständnisses	0	1 (1,3)
Andere	0	2 (2,6)
Studie bis Woche 48 regulär beendet	77 (92,8)	68 (87,2)
Studie bis Woche 48 abgebrochen	6 (7,2)	10 (12,8)
UE	1 (1,2)	4 (5,1)
Nichteinhaltung der Studienbedingungen	2 (2,4)	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	1 (1,3)
Schwangerschaft	1 (1,2)	0
Behandlung mit untersagter Medikation notwendig	1 (1,2)	2 (2,6)
Rückzug des Einverständnisses	1 (1,2)	1 (1,3)
Andere	0	2 (2,6)
Studie VX08-770-103^a		
Randomized Set	26	26
FAS	26 (100,0)	26 (100,0)
Safety Set	26 (100,0)	26 (100,0)
Studie bis Woche 24 regulär beendet	26 (100,0)	23 (88,5)
Studie bis Woche 24 abgebrochen:	0	3 (11,5)
Behandlung mit untersagter Medikation notwendig	0	1 (3,8)
Rückzug des Einverständnisses	0	1 (3,8)
Andere	0	1 (3,8)

Disposition	Ivacaftor N (%)	Placebo N (%)
Studie bis Woche 48 regulär beendet	26 (100,0)	22 (84,6)
Studie bis Woche 48 abgebrochen	0	4 (15,4)
UE	0	1 (3,8)
Behandlung mit untersagter Medikation notwendig	0	1 (3,8)
Rückzug des Einverständnisses	0	1 (3,8)
Andere	0	1 (3,8)

a: Charakteristika der Studienpopulation aus dem Studienpart B.
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Studienberichte der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [5, 6]

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.

Bei der Studie VX08-770-102 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie. Das Ziel dieser Studie bestand in der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo für bis zu 48 Wochen (24-wöchige Behandlungsphase + erweiterte Behandlungsphase bis zu Woche 48) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter mit CF und einer G551D-Mutation im CFTR-Gen in mindestens einem Allel. In dem vorliegenden Dossier werden die Daten zu Woche 48 dargestellt, um die Langzeiteffekte von Ivacaftor im Kontext der Wirksamkeit und Sicherheit zu verdeutlichen.

Die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Parallelgruppenstudie VX08-770-103 schließt in zwei Teilen Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen, ein. Teil A umfasst die Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) einer oral verabreichten Einzeldosis Ivacaftor sowie Bestätigung der Dosis für Teil B und Teil B die Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor über 48 Behandlungswochen (24-wöchige Behandlungsphase + erweiterte Behandlungsphase bis zu Woche 48). In dem vorliegenden Dossier werden die Daten des randomisierten Teils B dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3).

In beide Studien wurden Patienten mit einem FEV₁% zwischen 40 % und 90 % (für die Studie VX08-770-103 bis einschließlich 105 %) eingeschlossen, weil für diese Population die größte Aussicht auf eine Verbesserung der Lungenfunktion besteht. Diese Annahme basiert auf den Erfahrungen aus anderen Therapien gegen CF-assoziierte Lungenerkrankungen [65-68]. Patienten mit einem FEV₁% < 40 % weisen zudem eine Vielzahl von Symptomen und Komplikationen auf (und stehen daher häufig auf der Warteliste für Lungentransplantationen), sodass eine Beurteilung der Verträglichkeit in dieser Patientengruppe erschwert wäre.

Die Populationen in den beiden Studienarmen (Ivacaftor und Placebo) wiesen keine auffälligen demographischen Unterschiede bezüglich des Alters der eingeschlossenen Patienten auf. Lediglich in Teil B der Studie VX08-770-103 bestand ein größerer Anteil weiblicher Patienten im Ivacaftor-Arm als im Placebo-Arm. In beiden Studien waren die Patienten zum größten Teil kaukasischer Abstammung und sind damit relevant für die deutsche Zielpopulation: 98,1 % in Studie VX08-770-102 und 86,5 % in Studie VX08-770-103 [5, 6]. Auch die Ausgangswerte der für die Endpunkte relevanten Parameter, wie u. a. FEV₁%, Gewicht/BMI (absolut; z-Score) sowie die Chloridkonzentration im Schweiß, waren zwischen den Gruppen in beiden Studien vergleichbar.

Die Patienten in Studie VX08-770-102 waren mindestens 12 Jahre alt, während die Patienten in Studie VX08-770-103 zwischen 6 und 11 Jahre alt waren. Erwartungsgemäß wiesen die jüngeren Patienten in Studie VX08-770-103 im Allgemeinen ein höheres FEV₁% auf und wogen weniger als die Teilnehmer in Studie VX08-770-102. Die mittlere Chloridkonzentration im Schweiß war zwischen allen Patientenpopulationen vergleichbar (ca. 100 mmol/l).

Über die gesamte Studiendauer beider Studien erhielten alle Patienten, sowohl im Ivacaftor- als auch im Placebo-Arm, eine neben der Behandlung mit der Studienmedikation verabreichte Begleitmedikation. Diese diente der individuellen Kontrolle der mit CF-assoziierten Symptome (BSC). Die Einnahme folgender Begleitmedikationen unterschied sich zwischen den Studienarmen: Von den für die Behandlung der CF zugelassenen Therapien erhielten 71 % der Patienten aus Studie VX08-770-102 Dornase alfa als Begleitmedikation, 77 % aus Studie VX08-770-103. 59 % (Studie VX08-770-102) und 50 % (Studie VX08-770-103) erhielten Tobramycin, 13 % (Studie VX08-770-102) und 6 % (Studie VX08-770-103) erhielten Aztreonam [5, 6].

Insgesamt brachen in Studie VX08-770-102 zehn Patienten in der Placebogruppe die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Die häufigste Begründung dafür war das Auftreten von UE (5,1 %). In der Ivacaftorgruppe brachen sechs Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab, ohne dass ein spezifischer Grund häufiger genannte wurde als andere. In der Studie VX08-770-103 brach kein Patient in der Ivacaftorgruppe die Studie ab. Vier Patienten in der Placebogruppe brachen die Studie bis Woche 48 ab.

Nahezu alle Patienten in den beiden Studien waren kaukasischer Abstammung und die Studien wurden in europäischen, nordamerikanischen und australischen Zentren durchgeführt. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass unter Berücksichtigung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Insgesamt lassen die Patientencharakteristika der Studien darauf schließen, dass das Patientenkollektiv der Studien nicht vom deutschen Versorgungsalltag abweicht.

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 4-16: 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			
VX08-770-102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erzeugung der Randomisierungslisten erfolgte mithilfe der Software SAS, Version 9.13. Die Zuteilung der Patienten auf die mit Ivacaftor oder Placebo behandelten Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1 durch ein interaktives Sprachnachrichtensystem (Interactive Voice Response System, IVRS) oder ein interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System, IWRS). Die Randomisierung war für Studie VX08-770-102 nach Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie des zum Zeitpunkt des Screenings erhobenen FEV₁% (< 70% vs. ≥ 70 % des erwarteten Normalwerts), für Studie VX07-770-103 lediglich nach FEV₁% (< 70%, 70-90 % und > 90 % des erwarteten Normalwertes) stratifiziert. Es fand keine Stratifikation nach dem Studienzentrum statt.

Die Interventionen unterschieden sich nicht im Aussehen: Sie wurden als identische Tabletten in blauer Farbe verabreicht und auch in identischen Verpackungen geliefert. Dies garantierte eine dauerhafte Verblindung sowohl der Patienten als auch der Prüfarzte und des involvierten Personals. Im Studienverlauf von Part B der Studie VX07-770-103 wurde eine versehentliche Anfrage zur Entblindung eines Patienten an das IVRS gesendet, das eine E-Mail mit dem Behandlungscode an das Studienzentrum versendete. Diese E-Mail wurde jedoch niemals aufgerufen. Dieser Patient wurde aufgrund des Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation nicht in das Per Protocol Set (PPS) in Woche 48 aufgenommen, so dass durch diesen Vorfall keine Verzerrung der Studienergebnisse zu erwarten war.

Basierend auf den Ergebnissen pharmakologischer Studien war von einer raschen und dauerhaften Wirkung von Ivacaftor auf das FEV₁%, die Chloridkonzentration im Schweiß und den mit CF-assoziierten Symptomen auszugehen [69]. Daher wurde ein Mischeffektmodell für wiederholte Messungen (MMRM), das von einem stabilen Behandlungseffekt über die Zeit ausgeht, als primäre Analyseverfahren zur Bestimmung des Behandlungseffekts bis zur Woche 24 und 48 gewählt. Zur adäquaten Kontrolle der Gesamt-Typ-I-Fehlerrate unter verschiedenen ausgewählten sekundären Endpunkten fand eine vorgegebene sequentielle Testprozedur sowohl für den primären als auch für ausgewählte sekundäre Endpunkte Verwendung. Keine der weiteren Analysen für andere sekundäre, tertiäre und explorative Endpunkte waren bezüglich Typ-I-Fehler kontrolliert. Die statistischen Methoden für die Analysen der verschiedenen Endpunkte wurden als adäquat und dass damit einhergehende Verzerrungspotenzial aufgrund einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung als niedrig eingestuft.

Aufgrund der vergleichbaren demografischen Werte, der Ausgangswerte für das FEV₁% und das Gewicht wird die Möglichkeit einer Verzerrung durch Unbalanciertheit zwischen den Gruppen als gering betrachtet.

Daher wird auf Grundlage der dargelegten Studieneigenschaften das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie VX08-770-102	untersucht in Studie VX08-770-103
Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	ja	ja
Morbidität: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen	ja	nein
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen	ja	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	ja	ja

Endpunkt	untersucht in Studie VX08-770-102	untersucht in Studie VX08-770-103
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen	ja	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 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 4-18: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	Anteil der Patienten, für die innerhalb der Studie bis Woche 48 ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Sets.
VX08-770-103	Anteil der Patienten, für die innerhalb der Studie bis Woche 48 ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Sets.
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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung des Endpunktes Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet. 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 [5, 6]. Die Analysepopulation (Safety Set) für alle Sicherheitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 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
VX08-770-102					
IVA	83	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
PLA	78	0 (0,0)			
VX08-770-103					
IVA	26	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
PLA	26	0 (0,0)			
Die Analyse der UE beinhaltet alle aufgezeichneten UE. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [5, 6]					

Es traten keine Todesfälle während der Studiendauer in beiden Studien auf (Tabelle 4-20). Eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor konnte auch im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien werden [15].

Als Surrogatparameter für die Mortalität sind die Ergebnisse der absoluten FEV₁%-Veränderung über 48 Wochen in die Bewertung einzubeziehen. Die Ergebnisse dieses Endpunkts sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Die Responderanalysen der absoluten FEV₁%-Verbesserung zeigen aufsteigend bis zu einem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten in beiden Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ivacaftor bezüglich der Lungenfunktion.

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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

4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 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 4-21: Operationalisierung von „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 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"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Bei jeder spirometrischen Messung wurden Zeit und Datum der Anwendungen von Bronchodilatoren innerhalb von 24 Stunden vor der Spirometrie aufgezeichnet.</p> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase, Run-In-Phase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungs- und Erweiterungsphase der Studie 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"> • In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (z. B. zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten vor der Anwendung 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 Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen (z. B. zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [21]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte nach Knudson-Standards [22]. Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline über 48 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% 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"> • ANCOVA • ANCOVA mit Last observation carried forward-(LOCF)-Methode • ANCOVA mit Worst-Case-Imputation • ANCOVA mit Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (Dropout Reason-Based) • PMM für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (Missing Pattern) <p>Diese Sensitivitätsanalysen ermöglichen eine Beurteilung des Einflusses von fehlenden Werten und der Modellannahmen des MMRM auf die Ergebnisse.</p>
VX08-770-103	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 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"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Bei jeder spirometrischen Messung wurden Zeit und Datum der Anwendungen von Bronchodilatoren innerhalb von 24 Stunden vor der Spirometrie aufgezeichnet.</p> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase (Part A und B), Run-In-Phase (Part B) und der Verlaufskontrollvisite (Part B), sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungs- und Erweiterungsphase in Part B der Studie 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"> • In der Screeningphase (Part A und B) sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (z. B. Part B zur Visite an Tag -14, 1 und 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten in Part B 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.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Falls der Patient in Part B an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen (z. B. Part B zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [21]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte nach Knudson-Standards [22]. Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline über 48 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% 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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung der FEV₁%-Werte erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
IVA	83	63,46 ±16,14	77	71,88 ±18,50	77	9,42 ±8,31	10,85 [8,20; 13,50], p< 0,0001	1,34 [0,98; 1,70], p< 0,0001
PLA	78	63,67 ±16,83	68	62,14 ±18,58	68	-1,24 ±7,70		
Studie VX08-770-103								
IVA	26	84,73 ±15,83	26	94,91 ±14,46	26	10,19 ±15,70	11,11 [4,4015; 17,8108], p=0,002	0,95 [0,34; 1,55], p=0,003
PLA	26	83,74 ±20,37	22	83,55 ±17,40	22	-0,59 ±10,05		
<p>a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (nur für die Studie VX08-770-102) und FEV₁% adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>								

Die mittlere, absolute Veränderung des FEV₁% in Studie VX08-770-102 bis Woche 48 war in der Ivacaftorgruppe (9,42%) größer als in der Placebogruppe (-1,24%). Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und mit Placebo bezüglich der Verbesserung des FEV₁% waren in dieser Studie zu Woche 48 deutlich (10,85 %) und statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Das standardisierte Effektmaß Hedges'g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes (Tabelle 4-23).

Auch in Studie VX08-770-103 wurde eine Verbesserung de FEV₁% in der Ivacaftorgruppe ermittelt: bis Woche 48 10,19 % im Vergleich zu -0,59 % in der Placebogruppe. Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und mit Placebo bezüglich der Verbesserung des FEV₁% waren in dieser Studie zu Woche 48 deutlich (11,11 %) und statistisch signifikant ($p = 0,002$). Das standardisierte Effektmaß Hedges'g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes (Tabelle 4-23).

Es muss bei der Interpretation beachtet werden, dass eine mittlere Zunahme im FEV₁% von durchschnittlich 11 Prozentpunkten in beiden Studien (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) über die Behandlungsdauer eine bedeutsame Verbesserung darstellt. Da diese Berechnung alle Messpunkte berücksichtigt, illustriert das Ergebnis zudem einen konsistenten und anhaltenden Effekt über den gesamten Studienzeitraum. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) [71] wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (siehe 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, im Placebo-Arm hingegen nicht, sondern sogar verschlechtern können. 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 Lungenschäden und -funktionseinbußen bei CF.

Zur Interpretation des hier dargestellten Ergebnisses sollten unbedingt auch die Resultate der Responderanalysen zu den absoluten Verbesserungen im FEV₁% beachtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4). Dort zeigt sich für beide Studien, dass aufsteigend bis zu einem Schwellenwert von 10,0 % (absolute Änderung des FEV₁%) die Anzahl der Responder im Ivacaftor-Arm signifikant derer im Placebo-Arm überlegen ist.

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Analysemethode	Mittlere Änderung über 48 Wochen LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-102	
ANCOVA ^a	11,10 [9,11; 13,08], p=0,0001
ANCOVA mit LOCF ^b	11,32 [9,21; 13,44], p=0,0001
ANCOVA mit Worst Case Imputation ^b	11,26 [9,15; 13,38], p=0,0001
ANCOVA mit Dropout-Reason-Based-Imputation ^b	11,24 [9,13; 13,34], p=0,0001
PMM ^c - Overall	10,37 [8,36; 12,38], p=0,0001
<p>a: ANCOVA: mittlere Veränderung vom Ausgangswert. Behandlung als Haupteffekt, nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% adjustiert; keine Imputation fehlender Daten.</p> <p>b: Mit (a) identisches ANCOVA-Modell mit Imputation fehlender Daten mittels der LOCF-Methode, der Worst-Case-Methode sowie der Dropout-Reason-Based-Imputation, wie angegeben.</p> <p>c: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung, Studienzeitpunkt, Dropout Pattern, Behandlung×Dropout Pattern, Studienzeitpunkt×Dropout Pattern als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten Alter und Baseline FEV₁% adjustiert. Der Gesamt-Behandlungseffekt, nach Dropout-Pattern adjustiert, wurde anhand des gewichteten Durchschnitts Muster-spezifischer Schätzungen, erhalten.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX11-770-102 Tabelle 11-21 [5]</p>	

Alle Sensitivitätsanalysen bestätigen vollständig sowohl von der Größe des ermittelten Behandlungseffektes als auch von der statistischen Signifikanz das Ergebnis der primären MMRM-Analyse.

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 (FEV₁%) über 48 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 4-25: Operationalisierung von „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 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"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Bei jeder spirometrischen Messung wurden Zeit und Datum der Anwendungen von Bronchodilatoren innerhalb von 24 Stunden vor der Spirometrie aufgezeichnet.</p> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase, Run-In-Phase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungs- und Erweiterungsphase der Studie 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 folgenden Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (z. B. zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten vor der Anwendung 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 Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen (z. B. zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [21]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte nach Knudson-Standards [22]. Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des FEV₁% von Baseline über 48 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable relative Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% 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>
VX08-770-103	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 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"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Bei jeder spirometrischen Messung wurden Zeit und Datum der Anwendungen von Bronchodilatoren innerhalb von 24 Stunden vor der Spirometrie aufgezeichnet.</p> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase (Part A und B), Run-In-Phase (Part B) und der Verlaufskontrollvisite (Part B), sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungs- und Erweiterungsphase in Part B der Studie 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"> • In der Screeningphase (Part A und B) sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (z. B. Part B zur Visite an Tag -14, 1 und 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten in Part B an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient in Part B an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen (z. B. Part B zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [21]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte nach Knudson-Standards [22]. Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des FEV₁% von Baseline über 48 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable relative Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV ₁ % adjustiert. Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt. Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.
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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung der FEV₁-Werte erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
IVA	83	63,46 ±16,14	77	71,88 ±18,50	77	15,42 ±14,35	17,33 [12,86; 21,81], p< 0,0001	1,27 [0,91; 1,63], p< 0,0001
PLA	78	63,67 ±16,83	68	62,14 ±18,58	68	-1,77 ±12,88		
Studie VX08-770-103								
IVA	26	84,73 ±15,83	26	94,93 ±14,46	26	14,38 ±20,89	14,40 [5,86; 22,94], p=0,001	0,96 [0,36; 1,57], p=0,003
PLA	26	83,74 ±20,37	22	83,55 ±17,40	22	0,54 ±12,63		
a: MMRM: abhängige Variable relative Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (nur für die Studie VX08-770-102) und FEV ₁ % adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]								

Der FEV₁%-Wert steigt für die Studie VX08-770-102 bis Woche 48 in der Ivacaftorgruppe im Mittel um relativ 15,42 %, in der Placebogruppe sinkt dieser auf -1,77 %. Die statistisch signifikante adjustierte Differenz der relativen Änderungen im FEV₁% beträgt gerundet 17 % zugunsten von Ivacaftor (p< 0,001). Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes (Tabelle 4-27).

Für die Studie VX08-770-103 war die mittlere, relative Veränderung des FEV₁% bis Woche 48 in der Ivacaftorgruppe (14,38 %) größer als in der Placebogruppe (0,54 %). Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und mit Placebo bezüglich der Verbesserung des FEV₁% waren in dieser Studie deutlich (14,40 %) und statistisch signifikant (p=0,001). Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes (Tabelle 4-27).

Wie schon bei der mittleren absoluten Veränderung des FEV₁% ist auch bei der Interpretation der Ergebnisse der relativen Veränderung des FEV₁% zu beachten, dass sich die Patienten in der Ivacaftorgruppe gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel stark verbessern (was auch statistisch signifikant ist) als in der Placebogruppe. 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.

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 (FEV₁%) nach 48 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 4-28: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 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"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Bei jeder spirometrischen Messung wurden Zeit und Datum der Anwendungen von Bronchodilatoren innerhalb von 24 Stunden vor der Spirometrie aufgezeichnet.</p> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase, Run-In-Phase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungs- und Erweiterungsphase der Studie 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"> • In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (z. B. zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten vor der Anwendung 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 Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen (z. B. zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [21]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte nach Knudson-Standards [22]. Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt werden die Responderraten für mehrere Schwellenwerte ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV₁% um mindestens den angegebenen Schwellenwert verbessert hat. Folgende drei verschiedene Schwellenwerte werden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % vs. ≥ 5 % • < 7,5 % vs. ≥ 7,5 % • < 10 % vs. ≥ 10 % <p>Diese Schwellenwerte werden zur Ermittlung der Responderraten auf die absoluten FEV₁%-Änderungen angewandt.</p> <p>Die Berechnung des OR, RR und RD erfolgte mittels GEE- oder GLIM-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 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"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Bei jeder spirometrischen Messung wurden Zeit und Datum der Anwendungen von Bronchodilatoren innerhalb von 24 Stunden vor der Spirometrie aufgezeichnet.</p> <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase (Part A und B), Run-In-Phase (Part B) und der Verlaufskontrollvisite (Part B), sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungs- und Erweiterungsphase in Part B der Studie 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"> • In der Screeningphase (Part A und B) sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (z. B. Part B zur Visite an Tag -14, 1 und 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten in Part B an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient in Part B an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen (z. B. Part B zur Visite an Tag 15 und zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [21]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte nach Knudson-Standards [22]. Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Responderaten für mehrere Schwellenwerte ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV₁% um mindestens den angegebenen Schwellenwert verbessert hat. Folgende vier verschiedene Schwellenwerte werden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % vs. ≥ 5 % • < 7,5 % vs. ≥ 7,5 % • < 10 % vs. ≥ 10 % <p>Diese Schwellenwerte werden zur Ermittlung der Responderaten auf die absoluten FEV₁%-Änderungen angewandt.</p> <p>Die Berechnung des OR, RR und RD erfolgte mittels GEE- oder GLIM-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten FEV₁%.</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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung der FEV₁%-Werte erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Responder, n (%)	RR ^{a, b} [95 %-KI], p-Wert	OR ^{a, b} [95 %-KI], p-Wert	RD ^{a, b} [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-102					
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 5 % vs. ≥ 5 %)					
IVA	83	52 (62,7)	3,26 [2,01; 5,29], p< 0,0001	7,70 [3,68; 16,12], p< 0,0001	0,45 [0,31; 0,58], p< 0,0001
PLA	78	15 (19,2)			
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)					
IVA	83	40 (48,2)	4,27 [2,23; 8,17], p< 0,0001	7,91 [3,43; 18,26], p< 0,0001	0,37 [0,25; 0,50], p< 0,0001
PLA	78	9 (11,5)			
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 10 % vs. ≥ 10 %)					
IVA	83	32 (38,6)	6,25 [2,58; 15,14], p< 0,0001	10,48 [3,73; 29,40], p< 0,0001	0,31 [0,19; 0,44], p< 0,0001
PLA	78	5 (6,4)			

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Responder, n (%)	RR ^{a, b} [95 %-KI], p-Wert	OR ^{a, b} [95 %-KI], p-Wert	RD ^{a, b} [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-103					
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 5 % vs. ≥ 5 %)					
IVA	26	13 (50,0)	2,82 [1,07; 7,42], p=0,037	3,65 [0,97; 13,80], p=0,056	0,26 [-0,01; 0,53], p=0,056
PLA	26	7 (26,9)			
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)					
IVA	26	12 (46,2)	3,10 [1,05; 9,15], p=0,041	3,80 [0,98; 14,71], p=0,053	0,23 [-0,03; 0,50], p=0,083
PLA	26	6 (23,1)			
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 10 % vs. ≥ 10 %)					
IVA	26	12 (46,2)	5,83 [1,33; 25,49], p=0,020	13,17 [2,08; 83,58], p=0,006	0,34 [0,04; 0,64], p=0,025
PLA	26	3 (11,5)			
<p>a: Die Berechnung des OR, RR und RD erfolgte mittels GEE-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%. Die Berechnung der RD für den Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 % erfolgte mittels GLIM-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%.</p> <p>b: Die Berechnung des OR erfolgte mittels GEE-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten FEV₁%. Die Berechnung des RR und der RD erfolgte mittels GLIM-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%.</p> <p>Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 48 werden als Non-Responder definiert.</p> <p>Für die Berechnung der prozentualen Verbesserung wurde im Nenner die Anzahl der FAS-Patienten des jeweiligen Behandlungsarms verwendet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>					

Die Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte zeigen sowohl in Studie VX08-770-102 als auch in VX08-770-103 einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo (Tabelle 4-30). Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt. In beiden Studien sind die Unterschiede für alle Schwellenwerte (5 %, 7,5 % und 10 %) statistisch signifikant (Studie VX08-770-102: p< 0,0001 und Studie VX08-770-103: p=0,037, p=0,041 und p=0,020).

Die relativen Risiken der Responderaten erreichten in Studie VX08-770-102 Werte von knapp 3,3 (Schwellenwert 5 %) bis hin zu 6,3 (Schwellenwert 10 %), was die dramatisch höheren Responderaten unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo illustriert. Knapp 63 % der Patienten überschritten unter Ivacaftor einen Schwellenwert in der Verbesserung des FEV₁% von 5 % und knapp 39 % aller Patienten verbesserten sich um mehr als 10 % in dem FEV₁% nach Behandlung mit Ivacaftor (Tabelle 4-30).

In Studie VX08-770-103 wurden relative Risiken von 2,8 (Schwellenwert 5 %) bis hin zu 5,8 (Schwellenwert 10 %) erreicht, sodass auch hier im Vergleich zu Placebo dramatisch höhere Responderaten unter Ivacaftor erreicht wurden. 50 % der Patienten überschritten in der Studie VX08-770-103 unter Ivacaftor einen Schwellenwert von 5 % in der Verbesserung des FEV₁% und 46 % aller Patienten verbesserten sich um mehr als 10 % in dem FEV₁% nach Behandlung mit Ivacaftor (Tabelle 4-30).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte in den Behandlungs- und Erweiterungsphase zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 vor Einnahme der morgendlichen Dosis der Studienmedikation ohne Schuhe.</p> <p>Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Sowohl das Körpergewicht als auch der BMI wurden mittels der Wachstumstabellen des CDC nach Alter und Geschlecht normiert. Diese gingen in die Analyse als altersabhängige z-Scores ein. Die verwendeten Wachstumstabellen beziehen sich auf pädiatrische Populationen, so dass die z-Scores für Patienten > 20 Jahre nicht ermittelt werden konnten. Dabei repräsentiert ein z-Score von 0 die 50. Perzentile der Standardwerte aus den Wachstumstabellen und entspricht damit der Norm der Vergleichspopulation.</p> <p>Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und BMI bzw. BMI z-Score adjustiert.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das FAS.</p>
VX08-770-103	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte in den Behandlungs- und Erweiterungsphase zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 vor Einnahme der morgendlichen Dosis der Studienmedikation ohne Schuhe.</p> <p>Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Sowohl das Körpergewicht als auch der BMI wurden mittels der Wachstumstabellen des CDC nach Alter und Geschlecht normiert. Diese gingen in die Analyse als altersabhängige z-Scores ein. Die verwendeten Wachstumstabellen beziehen sich auf pädiatrische Populationen, so dass die z-Scores für Patienten > 20 Jahre nicht ermittelt werden konnten. Dabei repräsentiert ein z-Score von 0 die 50. Perzentile der Standardwerte aus den Wachstumstabellen und entspricht damit der Norm der Vergleichspopulation.</p> <p>Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% und BMI bzw. BMI z-Score adjustiert.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das FAS.</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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Messung des Gewichts erfolgte für die Patienten, die Prüffärzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
VX08-770-102								
BMI [kg/m²]								
IVA	83	21,74 ±3,65	77	22,96 ±3,96	77	1,00 ±1,60	0,98 [0,54; 1,42], p< 0,0001	0,73 [0,39; 1,07] p< 0,0001
PLA	78	21,88 ±3,49	68	21,92 ±3,48	68	-0,05 ±1,02		
altersabhängiger z-Score des BMI								
IVA	24	-0,47 ±0,92	17	0,09 ±0,94	17	0,33 ±0,57	0,36 [0,01; 0,70], p=0,042	0,70 [0,01; 1,39], p=0,049
PLA	23	-0,56 ±0,78	18	-0,52 ±0,78	18	-0,11 ±0,46		
a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV ₁ % und BMI/BMI z-Score adjustiert.								
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-102 [70]								

Studie VX08-770-102 – BMI absolut [kg/m²]

Die mittlere Zunahme des BMI in der Ivacaftorgruppe übertraf diejenige der Placebogruppe in Woche 48 (1,00vs. -0,05 kg/m²). Der Behandlungsunterschied betrug 0,98 kg/m² und war statistisch signifikant (p< 0,0001). Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes (Tabelle 4-33).

Studie VX08-770-102 – altersabhängiger z-Score des BMI

Für die 47 Teilnehmer im Alter von ≤ 20 Jahren wurden mittels CDC-Wachstumstabellen die altersabhängigen z-Scores des BMI berechnet und für Studie VX08-770-102 in Tabelle 4-33 zusammenfassend dargestellt. Die mittlere Zunahme des z-Scores in der Ivacaftorgruppe betrug in Woche 48 0,33 Punkte im Vergleich zu -0,11 Punkten in der Placebogruppe. Die z-Scores des BMI verbesserten sich innerhalb der mit Ivacaftor behandelten Patientengruppe somit von Werten unterhalb der 50. Perzentile zu Studienbeginn und erreichten Werte über der 50. Perzentile. Damit näherte sich die Ivacaftorgruppe von einem Defizit bezüglich des Körpergewichts an den erwarteten Normalwert an. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,36 Punkte und war statistisch signifikant (p=0,042).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
VX08-770-103								
BMI [kg/m²]								
IVA	26	17,13 ±2,61	26	18,62 ±2,92	26	1,48 ±1,22	1,28 [0,67; 1,88], p< 0,0001	1,21 [0,59; 1,84], p=0,0003
PLA	26	16,83 ±1,75	22	16,82 ±2,19	22	0,12 ±0,78		
altersabhängiger z-Score des BMI								
IVA	26	0,088 ±0,92	26	0,44 ±0,86	26	0,36 ±0,45	0,54 [0,32; 0,76], p< 0,0001	1,41 [0,77; 2,06], p< 0,0001
PLA	26	0,08 ±0,81	22	-0,20 ±0,89	22	-0,20 ±0,34		
<p>a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% und BMI/BMI z-Score adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-103 [7]</p>								

Studie VX08-770-103 – BMI [kg/m²]

Die mittlere Zunahme des BMI ist in Tabelle 4-34 dargestellt. In der Ivacaftorgruppe übertraf die Zunahme des BMI diejenige der Placebogruppe in Woche 48 (1,48 vs. 0,12 kg/m²). Der Behandlungsunterschied betrug 1,28 kg/m² und war statistisch signifikant (p< 0,0001). Das standardisierte Effektmaß Hedges' s belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes.

Studie VX08-770-103 – altersabhängiger z-Score des BMI

Für die Patienten wurden mittels der Wachstumstabellen des CDC die altersabhängigen z Score des BMI berechnet und deren mittlere Zunahme für Studie VX08-770-103 in Tabelle 4-34 zusammenfassend dargestellt. Die mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Score des BMI in der Ivacaftorgruppe übertraf diejenige der Placebogruppe in Woche 48 (0,36 vs. -0,20 Punkte). Bei Patienten aus der Ivacaftorgruppe verbesserten sich die z-Scores des BMI bis Woche 48, während sich die Werte in der Placebogruppe substantiell unter die 50. Perzentile verschlechterten. Der Behandlungsunterschied betrug 0,54 Punkte und war statistisch signifikant (p< 0,0001). Das standardisierte Effektmaß Hedges' s belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes.

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 48 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <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 von RR, OR und RD erfolgt mittels GEE- oder GLIM-Modell mit Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%. Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Abnahme der Lungenfunktion um 10 % Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <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 von RR, OR und RD erfolgt mittels GEE- oder GLIM-Modell mit Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁%.</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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüfärzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 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
Studie VX08-770-102					
Jegliche pulmonale Exazerbation					
IVA	83	28 (33,7)	0,61 [0,40; 0,87], p=0,007 ^a	0,39 [0,20; 0,74], p=0,004 ^a	-0,22 [-0,37; -0,08], p=0,003 ^a
PLA	78	44 (56,4)			
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation					
IVA	83	11 (13,3)	0,47 [0,25; 0,89], p=0,020 ^b	0,37 [0,16; 0,86], p=0,020 ^a	-0,11 [-0,24; 0,02], p=0,091 ^b
PLA	78	23 (29,5)			
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation					
IVA	83	15 (18,1)	0,53 [0,31; 0,91], p=0,022 ^b	0,42 [0,20; 0,90], p=0,025 ^a	-0,13 [-0,26; 0,01], p=0,075 ^b
PLA	78	27 (34,6)			

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert	OR [95 %-KI], p-Wert	RD [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-103					
Jegliche pulmonale Exazerbation					
IVA	26	7 (26,9)	1,63 [0,55; 4,79], p=0,375 ^a	2,21 [0,54; 9,10], p=0,273 ^a	0,21 [-0,07; 0,49] p=0,130 ^b
PLA	26	4 (15,4)			
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation					
IVA	26	2 (7,7)	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569 ^b	2,18 [0,18; 26,29], p=0,540 ^a	0,08 [-0,53; 0,69], p=0,793 ^b
PLA	26	1 (3,8)			
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation					
IVA	26	2 (7,7)	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569 ^b	2,18 [0,18; 26,29], p=0,540 ^a	0,08 [-0,53; 0,69], p=0,793 ^b
PLA	26	1 (3,8)			
<p>a: GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (Studie VX08-770-103: keine Adjustierung nach Alter) und FEV₁%.</p> <p>b: GLIM: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (Studie VX08-770-103: keine Adjustierung nach Alter) und FEV₁%.</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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>					

In der Studie VX08-770-102 ist die Rate der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in der Ivacaftorgruppe um ca. 23 Prozentpunkte niedriger als in der Placebogruppe (33,7 % vs. 56,4 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,007). Der Anteil der Patienten, die wegen einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert werden mussten, war unter Behandlung mit Ivacaftor ebenfalls deutlich geringer als in der Placebogruppe (13,3% vs. 29,5%). Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,020). Auch der Anteil an Patienten, die eine i. v. Antibiotikabehandlung aufgrund pulmonaler Exazerbationen benötigten, ist in der Ivacaftorgruppe weit niedriger (18,1 %) als im Placebogruppe (34,6 %). Das RR ist ebenfalls statistisch signifikant (p=0,022) (Tabelle 4-37).

In der Studie VX08-770-103 ist die Rate der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in der Ivacaftorgruppe höher als im Placebo-Studienarm (26,9 % vs. 15,4 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,375$). Der Anteil der Patienten, die wegen einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert werden mussten, war unter Behandlung mit Ivacaftor höher als im Placebo-Studienarm (7,7 % vs. 3,8 %), wobei nur für zwei Patienten unter Ivacaftor und ein Patient unter Placebo ein solches Ereignis beobachtet werden konnte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant ($p=0,569$). Auch der Anteil an Patienten, die eine i. v. Antibiotikabehandlung aufgrund pulmonaler Exazerbationen benötigten, liegt in der Ivacaftorgruppe bei zwei Patienten (7,7 %) und in der Placebogruppe bei einem Patienten (3,8 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p=0,569$) (Tabelle 4-37).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 48 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <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 (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre).</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <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 (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %).</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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

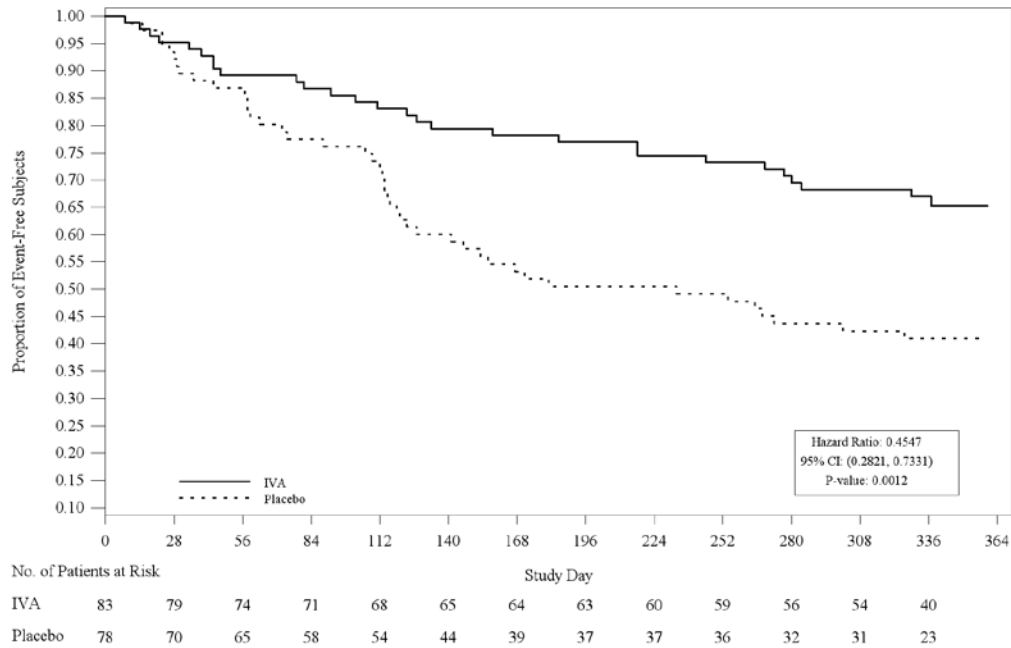
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüferärzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

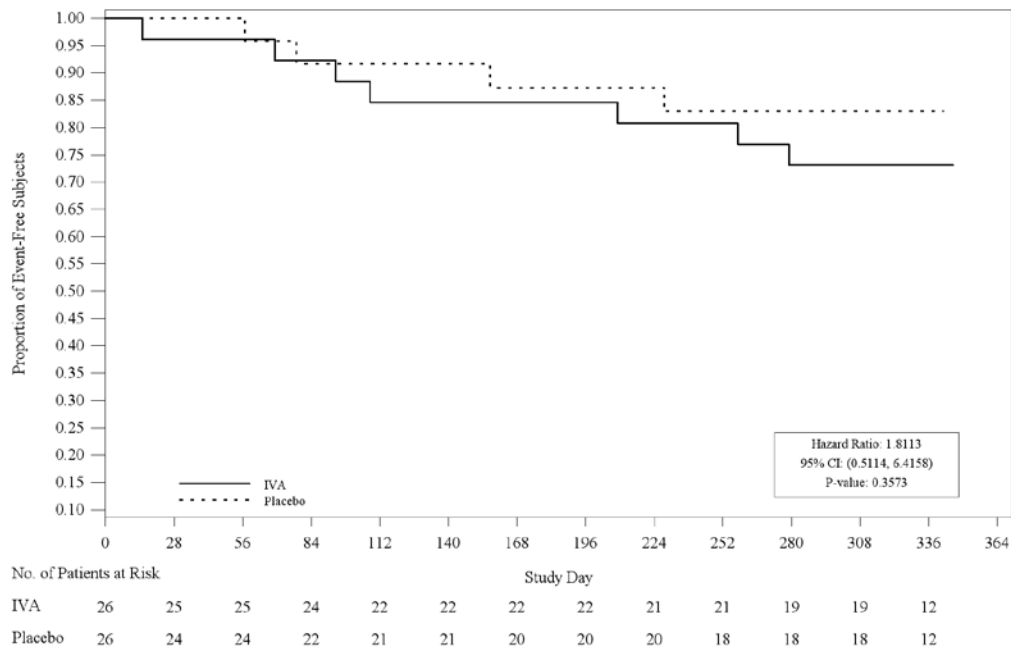
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier- Schätzer [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102				
IVA	83	28 (33,7)	0,65 [0,54; 0,75]	0,46 [0,28; 0,73], p=0,001
PLA	78	44 (56,4)	0,41 [0,30; 0,52]	
Studie VX08-770-103				
IVA	26	7 (26,9)	0,73 [0,52; 0,86]	1,81 [0,51; 6,42], p=0,357
PLA	26	4 (15,4)	0,83 [0,61; 0,93]	
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung; Behandlung als fester Effekt; für Studie VX08-770-102 adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) und für die Studie VX08-770-103 adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %).</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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>				



Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX08-770-102 [70]

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)



Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX08-770-103 [7]

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103)

Für Studie VX08-770-102 sind unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo numerische Vorteile im Sinne einer exazerbationsfreien Zeit zu erkennen (Anteil Patienten mit Ereignis IVA 33,7 % vs. PLA 56,4 %). Das HR von 0,46 zeigt zudem, dass ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation zwischen den Therapiearmen besteht ($p=0,001$) (Tabelle 4-40). Anhand der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich der Therapieeffekt durch Ivacaftor insbesondere nach Tag 28 erkennen (Abbildung 4-3).

Im Verlauf der 48-wöchigen Studiendauer zeigte sich für die Studie VX08-770-103 keine Risikoreduktion in der Ivacaftorgruppe gegenüber der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR; p-Wert:1,81; $p=0,357$) (Tabelle 4-40). Die Kaplan-Meier-Kurven bilden das Ergebnis graphisch ab (Abbildung 4-4).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 48 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler 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: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline FEV₁% und Altersgruppe.</p> <p>Die Berechnung des HR erfolgte mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre).</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation in Tagen dargestellt. Außerdem wird das HR für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben.</p> <p>Die Berechnung des HR erfolgte mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %).</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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

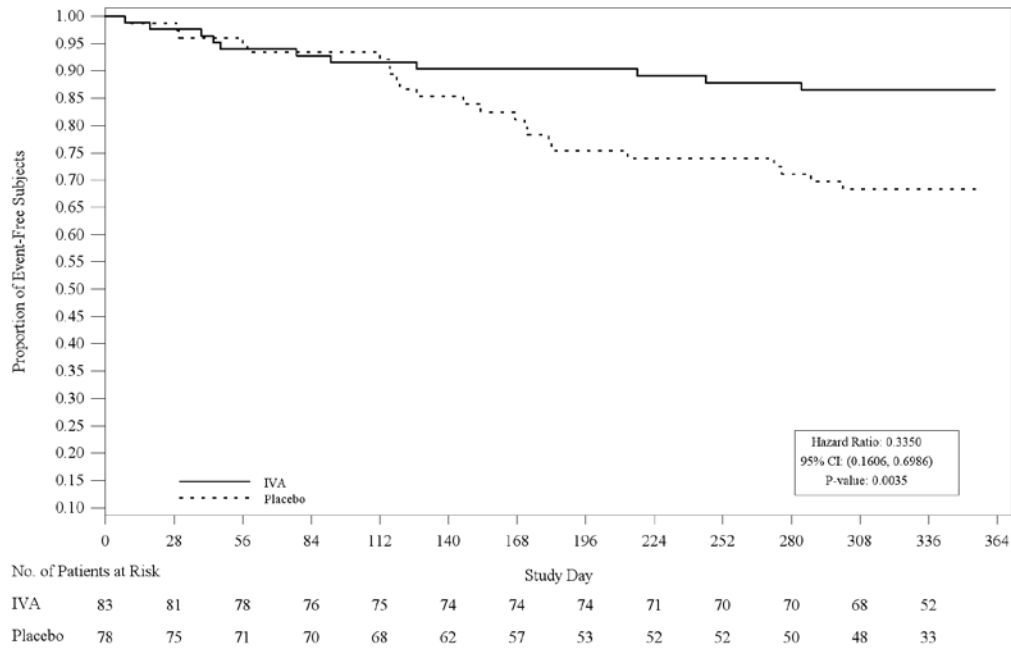
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

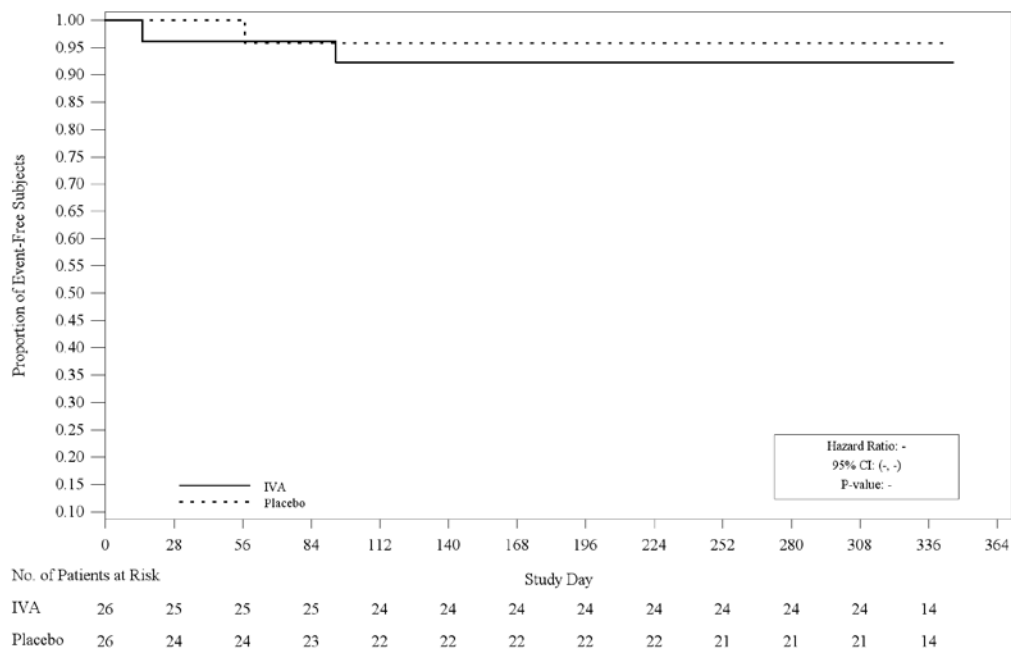
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier- Schätzer [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102				
Woche 48				
IVA	83	11 (13,3)	0,87 [0,77; 0,92]	0,34 [0,16; 0,70], p=0,004
PLA	78	23 (29,5)	0,68 [0,56; 0,78]	
Studie VX08-770-103				
Woche 48				
IVA	26	2 (7,7)	0,92 [0,73; 0,98]	k. A.
PLA	26	1 (3,8)	0,96 [0,74; 0,99]	
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung als fester Effekt; für Studie VX08-770-102 adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) und für die Studie VX08-770-103 adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %).</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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>				



Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX08-770-102 [70]

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)



Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX08-770-103 [7]

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103)

Für Studie VX08-770-102 sind unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo numerische Vorteile im Sinne einer exazerbationsfreien Zeit zu erkennen (Anteil Patienten mit Ereignis IVA 13,3 % vs. PLA 29,5 %). Das HR von 0,34 zeigt zudem, dass ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation zwischen den Therapiearmen besteht ($p=0,004$) (Tabelle 4-43). Anhand der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich der Therapieeffekt durch Ivacaftor insbesondere nach Tag 112 erkennen (Abbildung 4-5).

Im Verlauf der 48-wöchigen Studiendauer der Studie VX08-770-103 konnte für zwei Patienten (7,7 %) unter Ivacaftor und einen Patienten (3,8 %) unter Placebo eine pulmonale Exazerbation, die zur Einweisung ins Krankenhaus führte, beobachtet werden (Tabelle 4-43). Die Kaplan-Meier-Kurven bilden das Ergebnis graphisch ab (Abbildung 4-6).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 48 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 4-44: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen 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 (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre).</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen 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 (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %).</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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

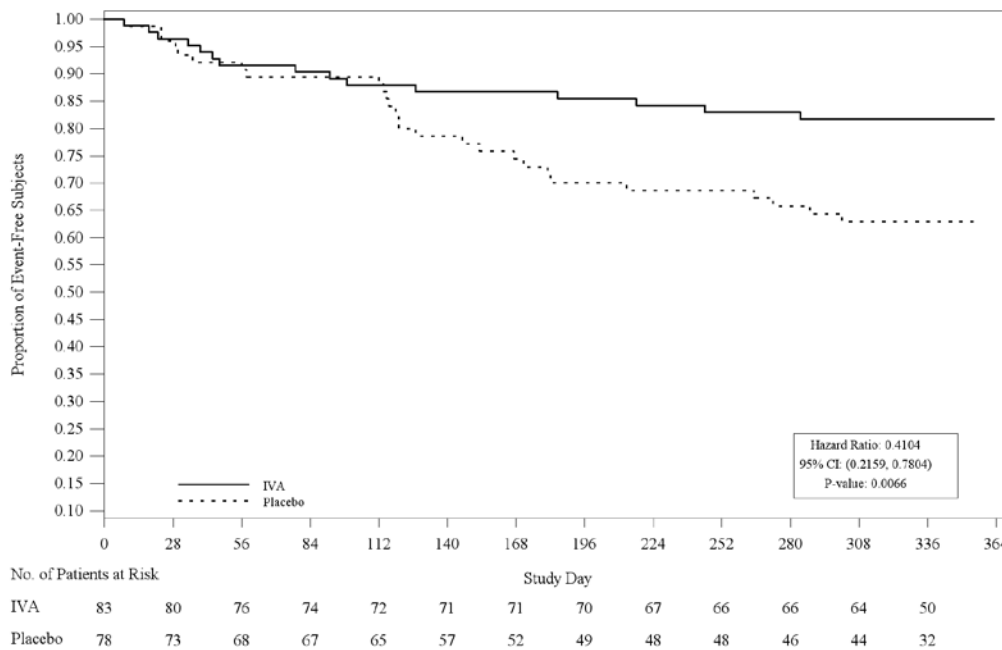
Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

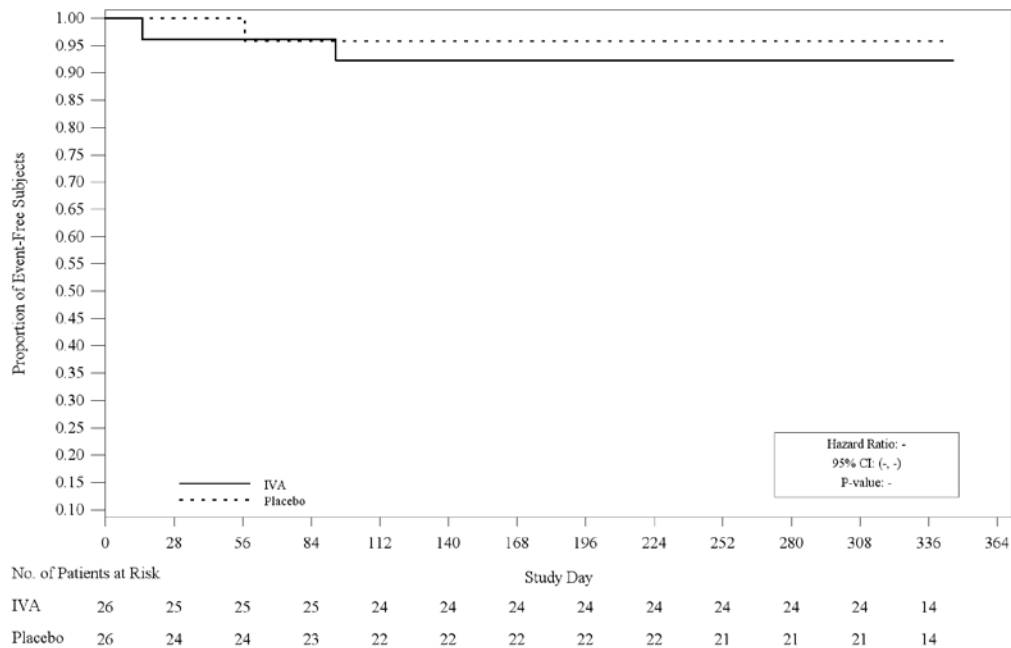
Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier- Schätzer [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102				
Woche 48				
IVA	83	15 (18,1)	0,82 [0,72; 0,89]	0,41 [0,22; 0,78], p=0,007
PLA	78	27 (34,6)	0,63 [0,51; 0,73]	
Studie VX08-770-103				
Woche 48				
IVA	26	2 (7,7)	0,92 [0,73; 0,98]	k. A.
PLA	26	1 (3,8)	0,96 [0,74; 0,99]	

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier- Schätzer [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI], p-Wert
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung: Behandlung als fester Effekt; für Studie VX08-770-102 adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) und für die Studie VX08-770-103 adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %).</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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>				



Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX08-770-102 [70]

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)



Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX08-770-103 [7]

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103)

Für Studie VX08-770-102 sind unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo numerische Vorteile im Sinne einer exazerbationsfreien Zeit zu erkennen (IVA 18,1 % vs. PLA 34,6 %). Das HR von 0,41 zeigt zudem, dass ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation zwischen den Therapiearmen besteht ($p = 0,007$) (Tabelle 4-46). Anhand der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich der Therapieeffekt durch Ivacaftor insbesondere nach Tag 112 erkennen (Abbildung 4-7).

Im Verlauf der 48-wöchigen Studiendauer der Studie VX08-770-103 konnte für zwei Patienten (7,7 %) unter Ivacaftor und einen Patienten (3,8 %) unter Placebo eine pulmonale Exazerbation, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden musste, beobachtet werden (Tabelle 4-46). Die Kaplan-Meier-Kurven bilden das Ergebnis graphisch ab (Abbildung 4-8).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 48 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <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.</p> <p>Die Berechnung der Rate Ratio erfolgt mittels GEE-Modell mit Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre), und log(Studienzeit) als „Offset“.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Abnahme der Lungenfunktion um 10 % Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <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.</p> <p>Die Berechnung der Rate Ratio erfolgt mittels GLIM-Modell mit Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %) und log(Studienzeit) als „Offset“.</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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüfärzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	Gesamtstudiendauer in Tagen (Jahre) ^a	Ereigniszahl (Ereignisrate ^b)	Rate Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert
Studie VX08-770-102						
Jegliche pulmonale Exazerbation						
IVA	83	28 (33,7)	27.319 (81,31)	47 (0,58)	0,43 [0,27; 0,68]	0,0003
PLA	78	44 (56,4)	24.415 (72,66)	99 (1,36)		
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten						
IVA	83	11 (13,3)	27.319 (81,31)	21 (0,256)	0,64 [0,32; 1,26]	0,195
PLA	78	23 (29,5)	24.415 (72,66)	31 (0,43)		
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation						
IVA	83	15 (18,1)	27.319 (81,31)	28 (0,34)	0,56 [0,29; 1,07]	0,078
PLA	78	27 (34,6)	24.415 (72,66)	47 (0,65)		

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamtstudiendauer in Tagen (Jahre) ^a	Ereigniszahl (Ereignisrate) ^b	Rate Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert
Studie VX08-770-103						
Jegliche pulmonale Exazerbation						
IVA	26	7 (26,9)	8.749 (26,04)	8 (0,307)	1,90 [0,53; 6,79]	0,3135
PLA	26	4 (15,4)	7.786 (23,17)	4 (0,173)		
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten						
IVA	26	2 (7,7)	8.749 (26,04)	2 (0,08)	2,03 [0,18; 22,72]	0,559
PLA	26	1 (3,9)	7.786 (23,17)	1 (0,04)		
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation						
IVA	26	2 (7,7)	8.749 (26,04)	2 (0,0768)	2,03 [0,18; 22,72]	0,559
PLA	26	1 (3,9)	7.786 (23,17)	1 (0,043)		
<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 336 Tage.</p> <p>b: Ereignisrate berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse durch die Gesamtanzahl der Jahre.</p> <p>c: Studie VX08-770-102: GEE: Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, ≥ 70 %) und Altersgruppe zur Baseline (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre), und log(Studienzeit) als „Offset“.</p> <p>Studie VX08-770-103: GLIM: Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (< 70 %, 70-90 %, > 90 %) und log(Studienzeit) als „Offset“.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>						

Die Ereignisraten pulmonaler Exazerbationen, Exazerbation, die zur Hospitalisierung des Patienten führte, sowie solche, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten, zeigen in Studie VX08-770-102 einen numerischen Vorteil zugunsten von Ivacaftor (Tabelle 4-49). Die Rate Ratio bestätigt diesen Effekt und für pulmonale Exazerbationen ist der Effekt statistisch signifikant (p=0,0003).

In Studie VX08-770-103 traten generell nur wenig pulmonale Exazerbation, Exazerbation, die zur Hospitalisierung des Patienten führte, sowie solche, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten, auf. Im Vergleich zu Placebo konnte unter Ivacaftor kein numerischer Vorteil in den Ereignisraten gezeigt werden (Tabelle 4-49).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 48 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Zu jedem Studienzeitpunkt 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 Behandlungs- und Erweiterungsphase musste die Bestimmung der Chlorid-Konzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, an dem die Bestimmung der Chlorid-Konzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über den Studienverlauf von 48 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung\timesStudienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und Chloridkonzentration im Schweiß adjustiert.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt. Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Zu jedem Studienzeitpunkt 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 Behandlungs- und Erweiterungsphase musste die Bestimmung der Chlorid-Konzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, an dem die Bestimmung der Chlorid-Konzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über den Studienverlauf von 48 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung\timesStudienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% und Chloridkonzentration im Schweiß adjustiert. 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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung der Chloridkonzentrationen im Schweiß erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 48“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
VX08-770-102								
IVA	78	100,35 ±10,00	75	50,41 ±18,14	72	-49,75 ±17,34	-50,93 [-55,55; -46,32], p< 0,0001	-3,76 [-4,32; -3,19], p< 0,0001
PLA	74	100,13 ±10,63	65	101,15 ±10,89	62	1,30 ±9,02		
VX08-770-103								
IVA	24	104,31 ±14,54	24	47,23 ±21,85	23	-59,00 ±17,78	-54,54 [-63,10; -45,97], p< 0,0001	-3,85 [-4,89; -2,82], p< 0,0001
PLA	24	104,79 ±8,87	22	99,64 ±12,75	20	-4,90 ±9,12		
<p>a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (nur für die Studie VX08-770-102), FEV₁% und Chloridkonzentration im Schweiß adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>								

Studie VX08-770-102: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß

Die mittlere Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß war in Studie VX08-770-102 bis Woche 48 für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe (-49,75 vs. 1,30 mmol/l). Der Behandlungsunterschied betrug -50,93 mmol/l und war statistisch signifikant (p< 0,0001). Das standardisierte Effektmaß Hedges'g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes (Tabelle 4-52).

Studie VX08-770-103: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß

Die mittlere Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß bis Woche 48 war in Studie VX08-770-103 für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe (-59,00 vs. -4,90 mmol/l). Der Behandlungsunterschied betrug -54,54 mmol/l und war statistisch signifikant (p< 0,0001). Das standardisierte Effektmaß Hedges'g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes (Tabelle 4-52).

Die Ergebnisse der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 sprechen für eine Verbesserung der Aktivität des CFTR-Kanals und spiegeln somit diejenigen zur Lungenfunktion (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) wider. Durch dieses Ergebnis ist zudem belegt, dass Ivacaftor bei Vorliegen der G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen kausal wirkt und die Leitfähigkeit der Chloridkanäle klinisch relevant verbessert.

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 Morbidität: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 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 4-53: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Patienten (oder die Eltern/Betreuer des Patienten) füllten den EQ-5D (für Patienten im Alter von 12 Jahren und älter) vor Einnahme der jeweiligen Dosis der Studienmedikation in der Behandlungs- und Erweiterungsphase zu den Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 aus.</p> <p>Zu jeder Visite musste der Fragebogen vollständig ausgefüllt sein, bevor jegliche Untersuchungen (außer dem CFQ-R) vorgenommen wurden.</p> <p>Die EQ-5D VAS (0-100 mm) bewertet den allgemeinen Gesundheitszustand eines Patienten und kategorisiert diesen auf einer Skala von null (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Eine Zunahme des Wertes spiegelt somit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten wider.</p> <p>Die Analyse der mittleren absoluten Änderung erfolgt mittels der MMRM-Methode: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und EQ-5D VAS-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> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
VX08-770-103	-
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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	-	-	-	-	-	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5]. Die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in Studie VX08-770-102 lagen bei über 86 % im Placebo-Arm und über 92 % im Ivacaftor-Arm. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
IVA	82	77,70 ±15,07	77	81,05 ±17,01	76	3,06 ±16,09	3,96 [-0,23; 8,14], p=0,064	0,31 [-0,02; 0,65], p=0,065
PLA	75	78,83 ±13,95	68	78,06 ±14,76	65	-0,79 ±10,34		
<p>a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und EQ-5D VAS-Score adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-102 [70]</p>								

Die absolute mittlere Veränderung des EQ-5D VAS-Scores nach 48 Wochen lag in der Ivacaftorgruppe bei 3,06 Punkten und in der Placebogruppe bei -0,79 Punkten. Der Behandlungseffekt betrug 3,96 Punkte. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-55).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 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 4-56: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<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 in den Behandlungs- und Erweiterungsphase im Rahmen der Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 in validierten übersetzten Versionen in ihrer Muttersprache ausfüllen. Der CFQ-R musste vor Verabreichung der Studienmedikation sowie vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren (an Tag -14) füllten den „CFQ-R Fragebogen für Kinder im Alter von 12-13 Jahren“ eigenständig aus. Die Eltern bzw. der gesetzliche Vormund füllten zusätzlich die Version „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ aus. Patienten ab 14 Jahren füllten die Version „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ selbstständig aus.</p> <p>Anhand der Fragebögen werden Daten zur Lebensqualität, Schule, Arbeit und alltäglichen Aktivitäten, mit CF-assoziierte Beschwerden und Symptome sowie demografische Informationen erhoben.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden abhängig von der entsprechenden Version bis zu zwölf Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zu neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion/Schule, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und • bis zu drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). <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 „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die Ergebnisse der weiteren Domänen werden anschließend im nächsten Abschnitt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.14) beschrieben.</p> <p><u>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode:</u> abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-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> <p><u>Responderanalyse:</u> eine Differenz von mindestens vier Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert [45]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens vier Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Berechnung von RR, OR und RD erfolgt mittels GEE- oder GLIM-Modell mit Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
<p>VX08-770-103</p>	<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 in den Behandlungs- und Erweiterungsphase im Rahmen der Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 in validierten übersetzten Versionen in ihrer Muttersprache ausfüllen. Der CFQ-R musste vor Verabreichung der Studienmedikation sowie vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (an Tag -14) wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren“ im Interviewer-Format zusammen mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter ausgefüllt, der „CFQ-R Fragenbogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ von den Eltern bzw. dem gesetzlichen Vormund.</p> <p>Die Fragebögen dokumentieren demografische Informationen, zusammen mit Daten zur Lebensqualität, Schule, Arbeit und alltäglichen Aktivitäten sowie mit CF-assoziierte Beschwerden und Symptome.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden bis zu elf Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zu neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion/Schule, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und • bis zu drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). <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 4.3.1.3.14) beschrieben.</p> <p><u>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode:</u> abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% und CFQ-R Domänen-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> <p><u>Responderanalyse:</u> eine Differenz von mindestens vier Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert [45]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens vier Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.</p> <p>Die Berechnung von RR, OR und RD erfolgt mittels GEE- oder GLIM-Modell mit Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Fragebögen wurden, je nach Alter, von den Patienten, den Eltern/Erziehungsberechtigten und den Prüfarzten der Zuteilung in die Behandlungsarme gegenüber verblindet ausgefüllt. 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 [5, 6]. Für Studie VX08-770-102 lagen die Rücklaufquoten für die Domäne „Atmungssystem“ der CFQ-R Version „Kinder 12-13 Jahre und Jugendliche oder Erwachsene - gepoolt“ bei über 86 % im Placebo-Arm und über 92 % im Ivacaftor-Arm. Für die Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ lagen die Rücklaufquoten bei 60% im Placebo-Arm und 50% im Ivacaftor-Arm (siehe Tabelle 4-58: für PLA drei von fünf Patienten zu Woche 48 und für IVA zwei von vier Patienten zu Woche 48). Für Studie VX08-770-103 betragen die Rücklaufquoten für die dargestellten Versionen „Kinder 6-11 Jahre“ und „Eltern/Erziehungsberechtigte“ im Placebo-Arm über 84 % und 100 % im Ivacaftor-Arm. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt								
IVA	80	70,21 ±16,40	77	75,61 ±17,07	74	6,39 ±16,81	8,60 [5,32; 11,87], p< 0,0001	0,84 [0,50; 1,17], p< 0,0001
PLA	72	68,97 ±19,17	68	64,01 ±19,58	62	-3,93 ±14,21		
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]								
IVA	4	84,73 ±19,94	2	86,10 ±11,74	2	11,10 ±15,70	12,73 [-24,46; 49,92], p=0,391	0,66 [-0,80; 2,12], p=0,318
PLA	5	66,66 ±12,41	3	87,00 ±6,41	3	12,97 ±11,56		
Studie VX08-770-103								
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]								
IVA	26	78,20 ±18,28	26	85,58 ±13,24	26	7,37 ±17,38	5,06 [-1,64; 11,76], p=0,135	0,43 [-0,13; 0,99], p=0,128
PLA	26	80,13 ±17,81	22	78,81 ±14,26	22	0,76 ±18,35		
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]								
IVA	26	81,19 ±15,16	26	82,85 ±19,97	26	1,66 ±20,74	4,88 [-0,44; 10,20], p=0,071	0,51 [-0,06; 1,07], p=0,077
PLA	26	80,77 ±15,80	22	75,75 ±17,70	22	-3,29 ±14,81		
a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (nur für die Studie VX08-770-102), FEV ₁ % und CFQ-R Domänen-Score adjustiert.								
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: Zusatzanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]								

Tabelle 4-59: Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^b [95 %-KI], p-Wert	RD ^a [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102					
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt					
IVA	83	44 (53,0)	2,29 [1,42; 3,69], p=0,001	5,72 [2,54; 12,90], p< 0,0001	0,33 [0,19; 0,47], p< 0,0001
PLA	78	17 (21,8)			
Studie VX08-770-103					
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]					
IVA	26	16 (61,5)	1,65 [0,75; 3,61], p=0,204	3,81 [0,95; 15,23], p=0,059	0,26 [-0,04; 0,56], p=0,086
PLA	26	9 (34,6)			
<p>a: GLIM: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (nur Studie VX08-770-102), FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score.</p> <p>b: GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (nur Studie VX08-770-102), FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score.</p> <p>Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 48 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>					

Studie VX08-770-102

Für die Analysen in Studie VX08-770-102 wurden die gepoolten Punktzahlen der „CFQ-R Fragebögen für „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“ sowie die Punktzahlen für „Eltern/Erziehungsberechtigte“ dargestellt. Für die gepoolte Punktzahl der Versionen „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“ zeigte sich bis Woche 48 in der Ivacaftorgruppe eine Verbesserung von 6,39 Punkten gegenüber einer Verschlechterung in der Placebogruppe von -3,93 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert. Der Behandlungsunterschied zwischen diesen Gruppen betrug 8,60 Punkte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p<0,0001). Da es in der Studie VX08-770-102 nur sehr wenig Patienten im Alter von 12-13 Jahren gab, wurde die CFQ-R Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ nur sehr selten ausgefüllt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren hier nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-58).

Der Anteil der Responder (Responder-Definition: Zunahme um mindestens vier Punkte, was dem MCID für diese Domäne entspricht) liegt für die gepoolten CFQ-R Versionen „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“ im Ivacaftor-Arm um ca. 31 Prozentpunkte höher als unter Placebo (53,0 % vs. 21,8 %). Der Unterschied ist bei einem RR von 2,29 statistisch signifikant ($p=0,001$) (Tabelle 4-59).

Studie VX08-770-103

Im Rahmen der Studie VX08-770-103 wurden zwei verschiedene Versionen des CFQ-R verwendet: Eine mit Befragung des Patienten (Kinder 6-11 Jahre) sowie eine, welche die Eltern bzw. die Erziehungsberechtigten ausfüllten. Tabelle 4-58 zeigt den Behandlungseffekt von Ivacaftor und Placebo für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Der mittlere Unterschied der Punktzahl zu dieser Domäne in Woche 48 relativ zum Ausgangswert war für die CFQ-R Version „Kinder 6-11 Jahre“ in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (7,37 vs. 0,76 Punkte). Der Behandlungseffekt betrug 5,06 Punkte und war statistisch nicht signifikant ($p=0,135$). Der mittlere Unterschied der Punktzahl in der CFQ-R Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ in Woche 48 relativ zum Ausgangswert war unter Ivacaftor höher als in der Placebogruppe (1,66 vs. -3,29). Der Behandlungseffekt betrug 4,88 Punkte und war statistisch nicht signifikant ($p=0,071$).

Der Anteil der Responder (Responder-Definition: Zunahme um mindestens vier Punkte) liegt für Kinder im Ivacaftor-Arm um ca. 27 Prozentpunkte höher als unter Placebo (61,5 % vs. 34,6 %). Der Unterschied ist bei einem RR von 1,65 jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-59).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 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 4-60: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<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 in den Behandlungs- und Erweiterungsphase im Rahmen der Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 in validierten übersetzten Versionen in ihrer Muttersprache ausfüllen. Der CFQ-R musste vor Verabreichung der Studienmedikation sowie vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren (an Tag -14) füllten den „CFQ-R Fragebogen für Kinder im Alter von 12-13 Jahren“ eigenständig aus. Die Eltern bzw. der gesetzliche Vormund füllten zusätzlich die Version „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ aus. Patienten ab 14 Jahren füllten die Version „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ selbstständig aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden abhängig von der entsprechenden Version bis zu zwölf Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zu neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion/Schule, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und • bis zu drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). <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: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne) 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> <p>Es werden die Ergebnisse für das FAS dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
VX08-770-103	<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 in den Behandlungs- und Erweiterungsphase im Rahmen der Visiten an Tag 1 und Tag 15 sowie zur Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48 in validierten übersetzten Versionen in ihrer Muttersprache ausfüllen. Der CFQ-R musste vor Verabreichung der Studienmedikation sowie vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (an Tag -14) wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren“ im Interviewer-Format zusammen mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter ausgefüllt, der „CFQ-R Fragenbogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ von den Eltern bzw. dem gesetzlichen Vormund.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden bis zu elf Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zu neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion/Schule, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und • bis zu drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). <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: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne) 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> <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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Fragebögen wurden, je nach Alter, von den Patienten, den Eltern/Erziehungsberechtigten und den Prüfarzten der Zuteilung in die Behandlungsarme gegenüber verblindet ausgefüllt. 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 [5, 6]. Für Studie VX08-770-102 lagen die Rücklaufquoten für die nicht-respiratorischen Domänen der CFQ-R Version „Kinder 12-13 Jahre und Jugendliche oder Erwachsene - gepoolt“ bei über 86 % im Placebo-Arm und über 92 % im Ivacaftor-Arm. Für die Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ lagen die Rücklaufquoten bei 60% im Placebo-Arm und 50% im Ivacaftor-Arm (siehe Tabelle 4-62: für PLA drei von fünf Patienten zu Woche 48 und für IVA zwei von vier Patienten zu Woche 48). Für Studie VX08-770-103 betragen die Rücklaufquoten für die dargestellten Versionen „Kinder 6-11 Jahre“ und „Eltern/Erziehungsberechtigte“ im Placebo-Arm über 84 % und 100 % im Ivacaftor-Arm. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem des CFQ-R über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]								
Domäne: körperliches Wohlbefinden								
IVA	4	82,40 ±35,20	2	85,20 ±20,93	2	20,35 ±28,78	23,74 [-25,21; 72,70], p=0,250	0,88 [-0,62; 2,34], p=0,208
PLA	5	63,74 ±8,02	3	80,27 ±14,95	3	18,5 ±20,60		
Domäne: Vitalität								
IVA	4	68,33 ±11,40	2	73,35 ±9,40	2	10,00 ±4,67	12,25 [-17,36; 41,87], p=0,319	0,82 [-0,66; 2,31], p=0,228
PLA	5	59,34 ±15,35	3	75,53 ±3,87	3	18,87 ±22,20		
Domäne: Gefühlslage								
IVA	4	91,65 ±3,30	2	93,30 ±0,00	2	0,00 ±0,00	20,37 [-7,20; 47,94], p=0,111	1,39 [-0,22; 3,00], p=0,080
PLA	5	82,66 ±12,09	3	75,53 ±16,76	3	-2,33 ±3,87		
Domäne: Körperbild								
IVA	4	61,10 ±21,30	2	88,90 ±15,70	2	33,35 ±31,47	28,39 [0,30; 56,49], p=0,049	1,85 [0,10; 3,60], p=0,041
PLA	5	57,78 ±28,77	3	74,10 ±23,11	3	0,00 ±0,00		
Domäne: Essstörungen								
IVA	4	66,68 ±13,60	2	83,35 ±23,55	2	16,70 ±0,00	35,48 [2,21; 68,75], p=0,042	1,88 [0,12; 3,64], p=0,039
PLA	5	60,00 ±38,37	3	50,00 ±50,00	3	-5,57 ±9,64		

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

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Domäne: Therapiebelastung								
IVA	4	66,67 ±20,30	2	83,35 ±23,55	2	16,65 ±7,85	16,47 [-9,81; 42,74], p=0,157	1,16 [-0,39; 2,71], p=0,121
PLA	5	44,42 ±20,81	3	55,53 ±38,51	3	0,00 ±19,23		
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung								
IVA	4	83,35 ±14,33	2	83,35 ±7,85	2	11,10 ±0,00	1,03 [-42,66; 44,72], p=0,951	0,05 [-1,36; 1,46], p=0,939
PLA	5	62,26 ±6,08	3	74,10 ±6,41	3	11,10 ±11,10		
Domäne: Gewichtsprobleme								
IVA	4	33,32 ±27,23	2	66,65 ±47,16	2	33,35 ±47,16	33,20 [-29,94; 96,33], p=0,217	0,92 [-0,58; 2,42], p=0,190
PLA	5	53,34 ±38,02	3	55,57 ±50,92	3	0,00 ±0,00		
Domäne: gastrointestinale Symptome								
IVA	4	66,68 ±24,03	2	66,70 ±15,70	2	16,65 ±7,85	3,06 [-16,62; 22,75], p=0,681	0,28 [-1,14; 1,70], p=0,657
PLA	5	62,26 ±6,08	3	81,50 ±16,96	3	22,20 ±22,20		
Domäne: Schule								
IVA	4	83,33 ±33,35	2	88,90 ±0,00	2	22,50 ±47,16	15,49 [-27,38; 58,36], p=0,371	0,63 [-0,82; 2,09], p=0,337
PLA	5	91,12 ±14,47	3	96,30 ±6,41	3	7,40 ±12,82		

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

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt								
Domäne: körperliches Wohlbefinden								
IVA	80	76,10 ±24,13	77	80,79 ±22,79	74	5,96 ±15,42	4,44 [1,33; 7,55], p=0,006	0,42 [0,10; 0,75], p=0,011
PLA	72	80,61 ±22,14	68	74,26 ±26,83	62	-4,63 ±17,22		
Domäne: Rollenfunktion								
IVA	76	86,30 ±13,52	75	86,45 ±17,31	72	1,38 ±14,93	-0,58 [-3,10; 1,94], p=0,651	-0,07 [-0,40; 0,27], p=0,691
PLA	66	85,99 ±15,76	64	81,51 ±22,25	58	-3,45 ±17,31		
Domäne: Vitalität								
IVA	76	64,25 ±16,26	75	65,55 ±20,98	72	2,08 ±17,73	5,45 [1,97; 8,94], p=0,002	0,50 [0,17; 0,84], p=0,004
PLA	66	65,53 ±18,88	64	60,55 ±20,32	58	-3,88 ±15,71		
Domäne: Gefühlslage								
IVA	80	86,02 ±13,95	77	86,94 ±15,11	74	1,59 ±12,56	2,12 [-0,38; 4,63], p=0,096	0,27 [-0,05; 0,60], p=0,098
PLA	72	83,95 ±15,86	68	83,09 ±17,67	62	-1,40 ±11,08		
Domäne: soziale Einschränkungen								
IVA	80	72,11 ±16,43	77	76,55 ±17,02	74	4,79 ±13,69	4,25 [1,51; 6,99], p=0,003	0,49 [0,16; 0,81], p=0,004
PLA	72	72,47 ±17,96	68	70,68 ±21,38	62	-1,50 ±12,14		
Domäne: Körperbild								
IVA	80	80,98 ±20,17	77	83,70 ±21,4	74	3,00 ±14,51	2,70 [-0,38; 5,77], p=0,086	0,27 [-0,06; 0,59], p=0,107
PLA	72	80,88 ±21,03	68	80,24 ±22,62	62	-2,51 ±17,23		

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Domäne: Essstörungen								
IVA	80	91,81 ±14,11	77	95,68 ±9,72	74	3,45 ±15,15	3,3366 [1,23; 5,44], p=0,002	0,5000 [0,17; 0,83], p=0,003
PLA	72	91,98 ±15,62	68	90,37 ±16,15	62	-2,33 ±15,21		
Domäne: Therapiebelastung								
IVA	80	64,46 ±19,73	77	70,89 ±20,00	74	6,15 ±17,06	3,31 [0,12; 6,50], p=0,042	0,32 [-0,01; 0,64], p=0,054
PLA	72	65,76 ±17,67	68	64,23 ±20,67	62	-0,72 ±14,05		
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung								
IVA	76	72,09 ±18,91	75	77,64 ±19,03	72	5,40 ±18,36	7,57 [4,41; 10,73], p< 0,0001	0,75 [0,41; 1,10], p< 0,0001
PLA	66	72,07 ±18,93	64	65,63 ±22,74	58	-5,75 ±16,15		
Domäne: Gewichtsprobleme								
IVA	76	78,95 ±30,72	75	87,12 ±25,05	72	8,33 ±25,48	5,28 [-0,08; 10,63], p=0,053	0,32 [-0,01; 0,66], p=0,058
PLA	66	78,79 ±31,84	64	75,52 ±34,76	58	-4,02 ±30,00		
Domäne: gastrointestinale Symptome								
IVA	80	85,15 ±12,98	77	86,16 ±15,09	74	0,60 ±14,10	0,48 [-2,29; 3,25], p=0,732	0,06 [-0,27; 0,38], p=0,729
PLA	72	85,81 ±18,38	68	85,47 ±19,41	62	-1,79 ±14,25		
<p>a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Wertenvon Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne) adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-102 [70]</p>								

Studie VX08-770-102

Für die meisten Domänen (außer für die Domäne Gefühlslage) des Fragebogens für die Eltern bzw. den Erziehungsberechtigten liegt im Durchschnitt unter Ivacaftor eine Verbesserung über 48 Wochen vor. Unter Placebo zeigen sich in den einzelnen Domänen sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen über 48 Wochen. Die beobachteten Unterschiede sind für die Domänen Körperbild ($p=0,049$) und Essstörungen ($p=0,042$) jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor (Tabelle 4-62).

Für die gepoolten Punktzahlen der CFQ-R Versionen „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“ liegt im Durchschnitt unter Ivacaftor ebenfalls eine Verbesserung über 48 Wochen vor, während unter Placebo überwiegend eine Verschlechterung beobachtet werden kann. Die beobachteten Unterschiede sind für die Domänen körperliches Wohlbefinden ($p=0,006$), Vitalität ($p=0,02$), soziale Einschränkungen ($p=0,003$), Essstörungen ($p=0,002$), Therapiebelastung ($p=0,042$) und subjektive Gesundheitseinschätzung ($p < 0,0001$) jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor. Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung liegt zudem eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-103								
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]								
Domäne: körperliches Wohlbefinden								
IVA	26	85,76 ±17,26	26	84,49 ±20,64	26	-1,27 ±16,36	-3,44 [-8,52; 1,65], p=0,180	-0,35 [-0,92; 0,21], p=0,213
PLA	26	87,17 ±16,00	22	85,61 ±15,59	22	0,26 ±14,70		
Domäne: Gefühlslage								
IVA	26	75,96 ±17,80	26	81,26 ±15,95	26	5,29 ±10,98	0,24 [-3,00; 3,50], p=0,879	0,034 [-0,52; 0,60], p=0,893
PLA	26	81,04 ±13,96	22	85,03 ±12,83	22	4,22 ±15,53		

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Domäne: soziale Einschränkungen								
IVA	26	68,69 ±17,52	26	73,44 ±17,67	26	4,77 ±14,38	3,07 [-2,26; 8,39], p=0,253	0,32 [-0,24; 0,88], p=0,259
PLA	26	70,33 ±20,58	22	72,50 ±14,84	22	3,50 ±18,14		
Domäne: Körperbild								
IVA	26	85,90 ±20,98	26	93,60 ±13,01	26	7,69 ±15,32	2,71 [-1,57; 6,99], p=0,209	0,34 [-0,23; 0,90], p=0,238
PLA	26	88,04 ±22,20	22	87,38 ±21,22	22	0,51 ±17,63		
Domäne: Essstörungen								
IVA	26	84,20 ±21,35	26	96,16 ±7,65	26	11,96 ±21,75	2,65 [-2,18; 7,45], p=0,275	0,31 [-0,26; 0,87], p=0,278
PLA	26	85,48 ±19,06	22	90,92 ±12,65	22	6,56 ±17,69		
Domäne: Therapiebelastung								
IVA	26	70,95 ±24,97	26	74,80 ±20,98	26	3,85 ±23,28	0,16 [-6,95; 7,27], p=0,964	0,01 [-0,55; 0,58], p=0,964
PLA	26	66,24 ±26,59	22	68,70 ±23,18	22	1,52 ±20,93		
Domäne: gastrointestinale Symptome								
IVA	26	76,93 ±24,53	26	84,63 ±16,93	26	7,69 ±23,68	3,58 [-4,59; 11,76], p=0,3820	0,26 [-0,30; 0,82], p=0,361
PLA	26	75,66 ±20,12	22	81,83 ±19,85	22	6,06 ±26,49		
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]								
Domäne: körperliches Wohlbefinden								
IVA	26	84,20 ±19,19	26	87,14 ±17,19	26	2,95 ±11,30	1,22 [-3,88; 6,32], p=0,633	0,14 [-0,43; 0,70], p=0,629
PLA	26	89,47 ±14,27	22	87,05 ±15,93	22	-0,51 ±10,91		

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

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Domäne: Vitalität								
IVA	26	72,31 ±15,16	26	77,43 ±17,39	26	5,14 ±14,40	4,69 [-0,79; 10,18], p=0,092	0,47 [-0,09; 1,04], p=0,099
PLA	26	75,38 ±16,63	22	74,54 ±18,01	22	0,61 ±18,52		
Domäne: Gefühlslage								
IVA	26	89,23 ±13,47	26	88,13 ±13,49	26	-1,09 ±10,33	-2,24 [-6,27; 1,79], p=0,268	-0,32 [-0,89; 0,24], p=0,256
PLA	26	82,05 ±14,81	22	82,12 ±17,01	22	0,61 ±11,63		
Domäne: Körperbild								
IVA	26	83,13 ±23,85	26	95,73 ±9,46	26	12,60 ±21,97	6,61 [0,76; 12,46], p=0,028	0,65 [0,08; 1,23], p=0,027
PLA	26	82,4846 ±22,48	22	80,31 ±22,47	22	0,00 ±16,07		
Domäne: Essstörungen								
IVA	26	85,25 ±21,77	26	92,95 ±13,48	26	7,70 ±23,20	1,69 [-5,43; 8,81], p=0,635	0,13 [-0,43; 0,69], p=0,648
PLA	26	73,71 ±27,96	22	75,01 ±26,59	22	3,80 ±17,00		
Domäne: Therapiebelastung								
IVA	26	65,82 ±19,11	26	63,67 ±23,44	26	-2,14 ±19,37	1,99 [-5,29; 9,26], p=0,586	0,15 [-0,41; 0,72], p=0,583
PLA	26	58,12 ±24,22	22	52,53 ±22,02	22	-4,54 ±22,37		
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung								
IVA	26	78,65 ±16,60	26	83,34 ±17,57	26	4,70 ±13,01	0,85 [-5,09; 6,78], p=0,775	0,08 [-0,48; 0,64], p=0,767
PLA	26	76,94 ±20,35	22	75,27 ±21,12	22	-2,02 ±19,57		

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Domäne: Gewichtsprobleme								
IVA	26	73,09 ±32,69	26	91,03 ±20,13	26	17,94 ±30,16	15,58 [5,85; 25,31], p=0,002	0,94 [0,35; 1,53], p=0,003
PLA	26	60,25 ±32,70	22	56,06 ±26,01	22	1,51 ±24,05		
Domäne: gastrointestinale Symptome								
IVA	26	78,65 ±16,60	26	83,78 ±12,65	26	5,12 ±14,47	3,56 [-0,55; 7,67], p=0,088	0,50 [-0,07; 1,07], p=0,083
PLA	26	77,7962 ±15,0686	22	82,85 ±14,82	22	3,53 ±10,50		
Domäne: Schule								
IVA	26	79,10 ±20,45	26	84,62 ±20,14	26	5,55 ±15,78	3,60 [-3,10; 10,30], p=0,285	0,31 [-0,26; 0,87], p=0,280
PLA	26	72,66 ±21,37	22	72,22 ±26,51	22	3,03 ±23,53		
<p>a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne) adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-103 [7]</p>								

Studie VX08-770-103

Für die meisten Domänen (außer für die Domäne körperliches Wohlbefinden) der CFQ-R Version „Kinder 6-11 Jahre“ liegt im Durchschnitt für beide Studienarme eine Verbesserung über 48 Wochen vor. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen sind nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-63).

Für die CFQ-R Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ liegt auch für die überwiegende Anzahl der Domänen in beiden Studienarmen eine Verbesserung vor. Für die Domäne Therapiebelastung kann für beide Studienarme eine Verschlechterung beobachtet werden. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen sind für die Domänen Körperbild (p=0,028) und Gewichtsprobleme (p=0,002) statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor. Es liegt für die Domäne Gewichtsprobleme zudem eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor (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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 UE über 48 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 UE über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-102 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-103 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
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 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung und Dokumentation der UE erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Sicherheitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 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 UE über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102					
IVA	83	82 (98,8)	0,99 [0,97; 1,01], p=0,332	k. A.	-0,01 [-0,04; 0,01], p=0,314
PLA	78	78 (100,0)			
Studie VX08-770-103					
IVA	26	26 (100,0)	1,04 [0,96; 1,12], p=0,317	k. A.	0,04 [-0,04; 0,11], p=0,308
PLA	26	25 (96,2)			
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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]					

Sowohl in Studie VX08-770-102 also auch VX08-770-103 wurde für nahezu alle Patienten im Studienverlauf mindestens ein UE gemeldet (Studie VX08-770-102 IVA 98,8 % vs. PLA 100,0 % und Studie VX08-770-103 IVA 100,0 % vs. PLA 96,2 %). Der Gruppenunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo war für diesen Endpunkt statistisch nicht signifikant (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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 SUE über 48 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 SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein SUE im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-102 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</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"> • 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) <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 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein SUE im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-103 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</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"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts (Ausnahme: geplante Hospitalisierung) • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) <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 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set 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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung und Dokumentation der SUE erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Sicherheitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit SUE über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 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 SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102					
IVA	83	20 (24,1)	0,57 [0,36; 0,90], p=0,014	0,43 [0,22; 0,85], p=0,014	-0,18 [-0,33; -0,04], p=0,013
PLA	78	33 (42,3)			
Studie VX08-770-103					
IVA	26	5 (19,2)	0,83 [0,29; 2,39], p=0,737	0,79 [0,21; 3,02], p=0,737	-0,04 [-0,26; 0,18], p=0,734
PLA	26	6 (23,1)			
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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]					

In Studie VX08-770-102 wurde für 24,1 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 42,3 % im Placebo-Arm ein SUE bis Woche 48 gemeldet. Der beobachtete Unterschied zugunsten von Ivacaftor ist deutlich und statistisch signifikant (p=0,014) (Tabelle 4-69).

In Studie VX08-770-103 wurde für 19,2 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 23,1 % im Placebo-Arm ein SUE bis Woche 48 gemeldet. Im Gruppenvergleich besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Ivacaftor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein moderates, schweres oder lebensbedrohliches UE (gemäß CTCAE Grad ≥ 2, ≥ 3 oder $\geq 4/5$) bis Woche 48 gemeldet wurde. Auf eine Darstellung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 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 48 Wochen“ dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.15).</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-102 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</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 (siehe Tabelle 4-6). 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.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein moderates, schweres oder lebensbedrohliches UE (gemäß CTCAE Grad ≥ 2, ≥ 3 oder $\geq 4/5$) bis Woche 48 gemeldet wurde. Auf eine Darstellung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 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 48 Wochen“ dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.15).</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-103 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</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 (siehe Tabelle 4-6). 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.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set 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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung und Dokumentation der UE nach Schweregrad gemäß CTCAE erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Sicherheitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102					
moderate UE (CTCAE ≥ 2)					
IVA	83	63 (75,9)	0,93 [0,79; 1,09], p=0,341	0,69 [0,32; 1,48], 0,341	-0,06 [-0,19; 0,06], 0,337
PLA	78	64 (82,1)			
schwere UE (CTCAE ≥ 3)					
IVA	83	18 (21,7)	1,06 [0,58; 1,92], p=0,856	1,07 [0,50; 2,29], p=0,856	0,01 [-0,11; 0,14], p=0,855
PLA	78	16 (20,5)			
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)					
IVA	83	2 (2,4)	1,88 [0,17; 20,32], p=0,598	1,90 [0,17; 21,40], p=0,598	0,01 [-0,03; 0,05], p=0,593
PLA	78	1 (1,3)			
Studie VX08-770-103					
moderate UE (CTCAE ≥ 2)					
IVA	26	19 (73,1)	0,91 [0,67; 1,22], p=0,515	0,65 [0,18; 2,38], p=0,515	-0,08 [-0,31; 0,15], p=0,509
PLA	26	21 (80,8)			
schwere UE (CTCAE ≥ 3)					
IVA	26	4 (15,4)	0,80 [0,24; 2,65], p=0,717	0,76 [0,18; 3,24], p=0,717	-0,04 [-0,24; 0,17], p=0,714
PLA	26	5 (19,2)			
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)					
IVA	26	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	26	0 (0,0)			
<p>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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>					

In Studie VX08-770-102 wurde für 75,9 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 82,1 % im Placebo-Arm mindestens ein moderates UE (CTCAE ≥ 2) bis Woche 48 gemeldet. Für 21,7 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 20,5 % im Placebo-Arm wurde mindestens ein schweres UE (CTCAE ≥ 3) bis Woche 48 berichtet. Lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq 4/5$) traten in beiden Studienarmen nur sehr selten auf. Zwischen den Studienarmen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,341$; $p=0,856$ und $p=0,598$) (Tabelle 4-72).

In Studie VX08-770-103 wurde für 73,1 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 80,8 % im Placebo-Arm mindestens ein moderates UE (CTCAE ≥ 2) bis Woche 48 gemeldet. Für 15,4 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 19,2 % im Placebo-Arm wurde mindestens ein schweres UE (CTCAE ≥ 3) bis Woche 48 berichtet. Lebensbedrohliche UE (CTCAE $\geq 4/5$) traten in keinem der Studienarme auf. Zwischen den Studienarmen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,515$ und $p=0,717$) (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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 48 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 4-73: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE mit anschließendem Therapieabbruch bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-102 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE mit anschließendem Therapieabbruch bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-103 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
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 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung und Dokumentation der UE, die zum Therapieabbruch führten erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Sicherheitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 48 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 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102					
IVA	83	1 (1,2)	0,24 [0,03; 2,06], p=0,153	0,23 [0,03; 2,06], p=0,153	-0,04 [-0,09; 0,02], p=0,157
PLA	78	4 (5,1)			
Studie VX08-770-103					
IVA	26	0 (0,0)	k. A.	k. A.	-0,04 [-0,11; 0,04], p=0,308
PLA	26	1 (3,9)			
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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]					

In Studie VX08-770-102 wurde für 1,2 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 5,1 % im Placebo-Arm bis Woche 48 ein UE gemeldet, das zum Therapieabbruch führte. Im Gruppenvergleich besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Ivacaftor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (p=0,153) (Tabelle 4-75).

In Studie VX08-770-103 wurde für keinen Patienten im Ivacaftor-Arm und 3,9 % im Placebo-Arm ein bis Woche 48 ein UE gemeldet, das zum Therapieabbruch führte. Im Gruppenvergleich besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Ivacaftor. Zur statistischen Signifikanz des RR können keine Angaben gemacht, da dieses nicht berechnet werden konnte (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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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: Anzahl der Patienten mit UE über 48 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 4-76: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE, welches mit der Studienmedikation assoziiert war, bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-102 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</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 4-7).</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE, welches mit der Studienmedikation assoziiert war, bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-103 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</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 4-7).</p>

Studie	Operationalisierung
	Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst. Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel. Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.
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: Anzahl der Patienten mit UE über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung und Dokumentation der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, führten erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Sicherheitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 48 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 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 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 ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX08-770-102					
IVA	83	40 (48,2)	1,11 [0,79; 1,55], p=0,560	1,20 [0,65; 2,24], p=0,560	0,05 [-0,11; 0,20], p=0,560
PLA	78	34 (43,6)			
Studie VX08-770-103					
IVA	26	10 (38,5)	1,67 [0,71; 3,91], p=0,234	2,08 [0,62; 6,97], p=0,234	0,16 [-0,09; 0,40], p=0,223
PLA	26	6 (23,1)			
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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]					

In Studie VX08-770-102 wurde für 48,2 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 43,6 % im Placebo-Arm bis Woche 48 ein UE gemeldet, das mit der Studienmedikation assoziiert war. Zwischen den Studienarmen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,560) (Tabelle 4-78).

In Studie VX08-770-103 wurde für 38,5 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 23,1 % im Placebo-Arm bis Woche 48 ein UE gemeldet, das mit der Studienmedikation assoziiert war. Zwischen den Studienarmen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,234$) (Tabelle 4-78).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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 Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 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 4-79: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Für UE, SUE und UE differenziert nach Schweregrad erfolgt eine Detaildarstellung nach SOC und PT über 48 Wochen jeweils nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ≥ 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. <p>Für UE, die zum Therapieabbruch führten, werden die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-102 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set dargestellt.</p>
VX08-770-103	<p>Für UE, SUE und UE differenziert nach Schweregrad erfolgt eine Detaildarstellung nach SOC und PT über 48 Wochen jeweils nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ≥ 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.

Studie	Operationalisierung
	<p>Für UE, die zum Therapieabbruch führten, werden die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 48 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX08-770-105 teilnahmen, gingen nach 48 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX08-770-103 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes (ungünstiges Anzeichen, bspw. anormaler Laborparameter, Symptom oder Erkrankung) 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. Jeglicher anormaler Laborparameter, EKG, Vitalzeichen oder körperliche Untersuchung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant erachtet wurden, mussten als UE berichtet werden.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein geplanter chirurgischer Eingriff wurde nicht als UE betrachtet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 12.0 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Safety Set 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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 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
VX08-770-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Erhebung und Dokumentation der UE erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex 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 [5, 6]. Die Analysepopulation für alle Sicherheitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen“ ist wahrscheinlich. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 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 4-81: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 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 VX08-770-102)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
VX08-770-102					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	83	59 (71,1)	1,03 [0,84; 1,26], p=0,798	1,09 [0,56; 2,15], p=0,798	0,02 [-0,12; 0,16], p=0,797
PLA	78	54 (69,2)			
Husten (PT)					
IVA	83	27 (32,5)	0,77 [0,51; 1,15], p=0,201	0,66 [0,35; 1,25], p=0,201	-0,10 [-0,25; 0,05], p=0,200
PLA	78	33 (42,3)			
Nasenverstopfung (PT)					
IVA	83	17 (20,5)	1,33 [0,68; 2,61], p=0,402	1,42 [0,63; 3,20], p=0,402	0,05 [-0,07; 0,17], p=0,398
PLA	78	12 (15,4)			

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

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Schmerzen im Oropharynx (PT)					
IVA	83	17 (20,5)	1,07 [0,57; 1,98], p=0,843	1,08 [0,50; 2,35], p=0,843	0,01 [-0,11; 0,14], p=0,842
PLA	78	15 (19,2)			
Husten mit Auswurf (PT)					
IVA	83	12 (14,5)	1,03 [0,48; 2,19], p=0,949	1,03 [0,43; 2,50], p=0,949	0,004 [-0,11; 0,11], p=0,949
PLA	78	11 (14,1)			
Hämoptyse (PT)					
IVA	83	9 (10,8)	0,50 [0,24; 1,05], p=0,060	0,44 [0,18; 1,05], p=0,060	-0,11 [-0,22; 0,004], p=0,060
PLA	78	17 (21,8)			
Lungenrasseln (PT)					
IVA	83	9 (10,8)	1,06 [0,43; 2,60], p=0,904	1,06 [0,39; 2,91], p=0,904	0,01 [-0,09; 0,10], p=0,904
PLA	78	8 (10,3)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	83	49 (59,0)	0,94 [0,73; 1,20], p=0,624	0,85 [0,45; 1,61], p=0,624	-0,04 [-0,19; 0,11], p=0,623
PLA	78	49 (62,8)			
Infektion der oberen Atemwege (PT)					
IVA	83	19 (22,9)	1,50 [0,77; 2,86], p=0,229	1,63 [0,73; 3,64], p=0,229	0,08 [-0,05; 0,20], p=0,223
PLA	78	12 (15,4)			
Nasopharyngitis (PT)					
IVA	83	10 (12,1)	0,94 [0,41; 2,13], p=0,882	0,93 [0,37; 2,38], p=0,882	-0,01 [-0,11; 0,09], p=0,882
PLA	78	10 (12,8)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
IVA	83	40 (48,2)	1,04 [0,75; 1,45], p=0,796	1,09 [0,58; 2,02], p=0,796	0,02 [-0,13; 0,18], p=0,796
PLA	78	36 (46,2)			
Abdominalschmerz (PT)					
IVA	83	13 (15,7)	1,22 [0,57; 2,62], p=0,608	1,26 [0,52; 3,07], p=0,608	0,03 [-0,08; 0,14], p=0,605
PLA	78	10 (12,8)			
Übelkeit (PT)					
IVA	83	13 (15,7)	1,36 [0,62; 2,10], p=0,448	1,42 [0,57; 3,55], p=0,448	0,04 [-0,06; 0,15], p=0,444
PLA	78	9 (11,5)			

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

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Diarrhoe (PT)					
IVA	83	11 (13,3)	1,03 [0,47; 2,30], p=0,935	1,04 [0,42; 2,60], p=0,935	0,004 [-0,10; 0,11], p=0,935
PLA	78	10 (12,8)			
Erbrechen (PT)					
IVA	83	9 (10,8)	0,85 [0,36; 1,97], p=0,699	0,83 [0,32; 2,16], p=0,699	-0,02 [-0,12; 0,08], p=0,698
PLA	78	10 (12,8)			
Untersuchungen (SOC)					
IVA	83	39 (47,0)	1,08 [0,77; 1,52], p=0,666	1,15 [0,62; 2,14], p=0,666	0,03 [-0,12; 0,19], p=0,665
PLA	78	34 (43,6)			
Lungenfunktion erniedrigt (PT)					
IVA	83	3 (3,6)	0,26 [0,07; 0,88], p=0,019	0,23 [0,06; 0,85], p=0,019	-0,11 [-0,19; -0,02], p=0,018
PLA	78	11 (14,1)			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)					
IVA	83	34 (41,0)	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	0,39 [0,21; 0,74], p=0,003	-0,23 [-0,38; -0,08], p=0,003
PLA	78	50 (64,1)			
Zystische Fibrose der Lunge (PT)					
IVA	83	34 (41,0)	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	0,39 [0,21; 0,74], p=0,003	-0,23 [-0,38; -0,08], p=0,003
PLA	78	50 (64,1)			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
IVA	83	33 (39,8)	1,35 [0,87; 2,08], p=0,173	1,58 [0,82; 3,04], p=0,173	0,10 [-0,04; 0,25], p=0,168
PLA	78	23 (29,5)			
Kopfschmerz (PT)					
IVA	83	19 (22,9)	1,37 [0,73; 2,59], p=0,324	1,48 [0,68; 3,26], p=0,324	0,06 [-0,06; 0,19], p=0,319
PLA	78	13 (16,7)			
Schwindelgefühl (PT)					
IVA	83	10 (12,1)	9,40 [1,23; 71,72], p=0,007	10,55 [1,32; 84,47], p=0,007	0,11 [0,03; 0,18], p=0,005
PLA	78	1 (1,3)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)					
IVA	83	27 (32,5)	1,15 [0,72; 1,85], p=0,552	1,23 [0,63; 2,41], p=0,552	0,04 [-0,10; 0,19], p=0,550
PLA	78	22 (28,2)			

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
IVA	83	24 (28,9)	1,03 [0,63; 1,67], p=0,921	1,04 [0,52; 2,05], p=0,921	0,01 [-0,13; 0,15], p=0,921
PLA	78	22 (28,2)			
Ausschlag (PT)					
IVA	83	12 (14,5)	2,82 [0,95; 8,37], p=0,049	3,13 [0,96; 10,15], p=0,049	0,09 [0,003; 0,18], p=0,042
PLA	78	4 (5,1)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
IVA	83	20 (24,1)	0,90 [0,53; 1,52], p=0,682	0,86 [0,42; 1,75], p=0,682	-0,03 [-0,16; 0,11], 0,681
PLA	78	21 (26,9)			
Fieber (PT)					
IVA	83	10 (12,1)	1,04 [0,45; 2,43], p=0,920	1,05 [0,40; 2,74], p=0,920	0,01 [-0,10; 0,11], p=0,920
PLA	78	9 (11,5)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
IVA	83	13 (15,7)	0,87 [0,44; 1,74], p=0,699	0,85 [0,37; 1,94], p=0,699	-0,02 [-0,14; 0,09], p=0,698
PLA	78	14 (18,0)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
IVA	83	10 (12,1)	1,04 [0,45; 2,43], p=0,920	1,05 [0,40; 2,74], p=0,920	0,01 [-0,10; 0,11], p=0,920
PLA	78	9 (11,5)			
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
IVA	83	6 (7,2)	0,71 [0,26; 1,94], p=0,497	0,68 [0,23; 2,06], p=0,497	-0,03 [-0,12; 0,06], p=0,497
PLA	78	8 (10,3)			
<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 der Studie VX08-770-102 [7, 70]</p>					

UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in Studie VX08-770-102 insgesamt für zwölf SOC und 18 PT gemeldet (Tabelle 4-81).

Bei einem dieser zwölf SOC („kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“) traten im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm weniger UE auf (IVA 41,0 % vs. PLA 64,1 %). Der beobachtete Unterschied war mit einem RR von 0,64 statistisch signifikant ($p=0,003$).

Bei zwei der 18 PT („Lungenfunktion erniedrigt“ und „zystische Fibrose der Lunge“) wurden im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm weniger UE beobachtet (IVA 3,6 % vs. PLA 14,1 % und IVA 41,0 % vs. PLA 64,1 %). Die beobachteten Unterschiede zugunsten von Ivacaftor waren statistisch signifikant ($p=0,019$ und $p=0,003$). Bei zwei der 18 PT („Schwindelgefühl“ und „Ausschlag“) traten im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm mehr UE auf (IVA 12,1 % vs. PLA 1,3 % und IVA 14,5 % vs. PLA 5,1 %). Die beobachteten Unterschiede zuungunsten von Ivacaftor waren statistisch signifikant ($p=0,007$ und $p=0,049$).

In allen anderen SOC und PT traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 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 VX08-770-103)

Studie	Anzahl Patienten n N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
VX08-770-103					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	26	18 (69,2)	1,50 [0,92; 2,44], $p=0,095$	2,63 [0,84; 8,17], $p=0,095$	0,23 [-0,03; 0,49], 0,083
PLA	26	12 (46,2)			
Nasopharyngitis (PT)					
IVA	26	6 (23,1)	3,00 [0,67; 13,52], $p=0,128$	3,60 [0,65; 19,84], $p=0,128$	0,15 [-0,04; 0,35], $p=0,116$
PLA	26	2 (7,7)			
Infektion der oberen Atemwege (PT)					
IVA	26	6 (23,1)	3,00 [0,67; 13,52], $p=0,128$	3,60 [0,65; 19,84], $p=0,128$	0,15 [-0,04; 0,35], $p=0,116$
PLA	26	2 (7,7)			
Otitis media (PT)					
IVA	26	4 (15,4)	4,00 [0,48; 33,42], $p=0,162$	4,55 [0,47; 43,78], $p=0,162$	0,12 [-0,04; 0,27], $p=0,150$
PLA	26	1 (3,9)			

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

Studie	Anzahl Patiente n N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Bronchitis (PT)					
IVA	26	3 (11,5)	1,50 [0,27; 8,25], p=0,641	1,57 [0,24; 10,24], p=0,641	0,04 [-0,12; 0,20], p=0,637
PLA	26	2 (7,7)			
Sinusitis (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,67 [0,12; 3,67], p=0,641	0,64 [0,10; 4,18], p=0,641	-0,04 [-0,20; 0,12], p=0,637
PLA	26	3 (11,5)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	26	17 (65,4)	0,74 [0,54; 1,01], p=0,051	0,25 [0,06; 1,05], p=0,051	-0,23 [-0,45; -0,01], p=0,040
PLA	26	23 (88,5)			
Husten (PT)					
IVA	26	13 (50,0)	0,68 [0,44; 1,07], p=0,090	0,37 [0,12; 1,17], p=0,090	-0,23 [-0,49; 0,03], p=0,078
PLA	26	19 (73,1)			
Schmerzen im Oropharynx (PT)					
IVA	26	7 (26,9)	1,75 [0,58; 5,27], p=0,313	2,03 [0,51; 8,00], p=0,313	0,12 [-0,10; 0,34], p=0,304
PLA	26	4 (15,4)			
Nasenverstopfung (PT)					
IVA	26	5 (19,2)	1,25 [0,38; 4,14], p=0,717	1,31 [0,31; 5,55], p=0,717	0,04 [-0,17; 0,24], p=0,714
PLA	26	4 (15,4)			
Rhinorrhoe (PT)					
IVA	26	3 (11,5)	0,75 [0,19; 3,03], p=0,687	0,72 [0,14; 3,58], p=0,687	-0,04 [-0,22; 0,15], p=0,684
PLA	26	4 (15,4)			
Giemen (PT)					
IVA	26	3 (11,5)	0,75 [0,19; 3,03], p=0,687	0,72 [0,14; 3,58], p=0,687	-0,04 [-0,22; 0,15], p=0,684
PLA	26	4 (15,4)			
Husten mit Auswurf (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,40 [0,09; 1,88], p=0,227	0,35 [0,06; 2,00], p=0,227	-0,12 [-0,30; 0,07], p=0,216
PLA	26	5 (19,2)			
Lungenrasseln (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,50 [0,10; 2,50], p=0,390	0,46 [0,08; 2,75], p=0,390	-0,08 [-0,25; 0,10], p=0,382
PLA	26	4 (15,4)			

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

Studie	Anzahl Patiente n N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Untersuchungen (SOC)					
IVA	26	13 (50,0)	0,93 [0,55; 1,57], p=0,783	0,86 [0,29; 2,55], p=0,783	-0,04 [-0,31; 0,23], p=0,781
PLA	26	14 (53,9)			
Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)					
IVA	26	3 (11,5)	1,50 [0,27; 8,25], p=0,641	1,57 [0,24; 10,24], p=0,641	0,04 [-0,12; 0,20], p=0,637
PLA	26	2 (7,7)			
Eosinophilenzahl erhöht (PT)					
IVA	26	3 (11,5)	3,00 [0,33; 26,99], p=0,303	3,26 [0,32; 33,61], p=0,303	0,08 [-0,07; 0,22], p=0,293
PLA	26	1 (3,9)			
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,67 [0,12; 3,67], p=0,641	0,64 [0,10; 4,18], p=0,641	-0,04 [-0,20; 0,12], p=0,637
PLA	26	3 (11,5)			
Bakterien im Sputum nachweisbar (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,67 [0,12; 3,67], p=0,641	0,64 [0,10; 4,18], p=0,641	-0,04 [-0,20; 0,12], p=0,637
PLA	26	3 (11,5)			
Lungenfunktion erniedrigt (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,50 [0,10; 2,50], p=0,390	0,46 [0,08; 2,75], p=0,390	-0,08 [-0,25; 0,10], p=0,382
PLA	26	4 (15,4)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
IVA	26	12 (46,2)	0,75 [0,45; 1,26], p=0,271	0,54 [0,18; 1,62], p=0,271	-0,15 [-0,42; 0,11], p=0,260
PLA	26	16 (61,5)			
Schmerzen Oberbauch (PT)					
IVA	26	6 (23,1)	1,20 [0,42; 3,45], p=0,737	1,26 [0,33; 4,79], p=0,737	0,04 [-0,18; 0,26], p=0,734
PLA	26	5 (19,2)			
Abdominalschmerz (PT)					
IVA	26	4 (15,4)	1,33 [0,33; 5,38], p=0,687	1,39 [0,28; 6,95], p=0,687	0,04 [-0,15; 0,22], p=0,684
PLA	26	3 (11,5)			
Diarrhoe (PT)					
IVA	26	3 (11,5)	k.A.	k.A.	0,12 [-0,01; 0,24], p=0,066
PLA	26	0 (0,0)			

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

Studie	Anzahl Patienten n N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Obstipation (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,67 [0,12; 3,67], p=0,641	0,64 [0,10; 4,18], p=0,641	-0,04 [-0,20; 0,12], p=0,637
PLA	26	3 (11,5)			
Erbrechen (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,29 [0,07; 1,25], p=0,070	0,23 [0,04; 1,22], p=0,070	-0,19 [-0,39; 0,01], p=0,058
PLA	26	7 (26,9)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
IVA	26	9 (34,6)	1,50 [0,62; 3,61], p=0,363	1,77 [0,52; 5,97], p=0,363	0,12 [-0,13; 0,36], p=0,355
PLA	26	6 (23,1)			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)					
IVA	26	8 (30,8)	1,00 [0,44; 2,26], p> 0,999	1,00 [0,31; 3,25], p> 0,999	0,00 [-0,25; 0,25], p> 0,999
PLA	26	8 (30,8)			
Zystische Fibrose der Lunge (PT)					
IVA	26	8 (30,8)	1,00 [0,44; 2,26], p> 0,999	1,00 [0,31; 3,25], p> 0,999	0,00 [-0,25; 0,25], p> 0,999
PLA	26	8 (30,8)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
IVA	26	8 (30,8)	1,00 [0,44; 2,26], p> 0,999	1,00 [0,31; 3,25], p> 0,999	0,00 [-0,25; 0,25], p> 0,999
PLA	26	8 (30,8)			
Fieber (PT)					
IVA	26	6 (23,1)	0,86 [0,33; 2,21], p=0,751	0,81 [0,23; 2,87], p=0,751	-0,04 [-0,27; 0,20], p=0,749
PLA	26	7 (26,9)			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
IVA	26	7 (26,9)	1,40 [0,51; 3,85], p=0,515	1,55 [0,42; 5,70], p=0,515	0,08 [-0,15; 0,31], p=0,509
PLA	26	5 (19,2)			
Kopfschmerz (PT)					
IVA	26	7 (26,9)	1,75 [0,58; 5,27], p=0,313	2,03 [0,51; 8,00], p=0,313	0,12 [-0,10; 0,34], p=0,304
PLA	26	4 (15,4)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)					
IVA	26	6 (23,1)	2,00 [0,56; 7,16], p=0,276	2,30 [0,51; 10,41], p=0,276	0,12 [-0,09; 0,32], p=0,266
PLA	26	3 (11,5)			

Studie	Anzahl Patiente n N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
IVA	26	6 (23,1)	1,00 [0,37; 2,70], p> 0,999	1,00 [0,28; 3,63], p> 0,999	0,00 [-0,23; 0,23], p> 0,999
PLA	26	6 (23,1)			
Ausschlag (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,67 [0,12; 3,67], p=0,641	0,64 [0,10; 4,18], p=0,641	-0,04 [-0,20; 0,12], p=0,637
PLA	26	3 (11,5)			
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
IVA	26	4 (15,4)	4,00 [0,48; 33,42], p=0,162	4,55 [0,47; 43,78], p=0,162	0,12 [-0,04; 0,27], p=0,150
PLA	26	1 (3,9)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
IVA	26	0 (0,0)	k. A.	k. A.	-0,12 [-0,24; 0,01], p=0,066
PLA	26	3 (11,5)			
<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 der Studie VX08-770-103 [7, 70]</p>					

UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in Studie VX08-770-103 insgesamt für zwölf SOC und 26 PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-82).

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 48 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 VX08-770-102)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
VX08-770-102					
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)					
IVA	83	11 (13,3)	0,40 [0,21; 0,75], p=0,003	0,31 [0,14; 0,67], p=0,003	-0,20 [-0,33; -0,07], p=0,002
PLA	78	26 (33,3)			
Zystische Fibrose der Lunge (PT)					
IVA	83	11 (13,3)	0,40 [0,21; 0,75], p=0,003	0,31 [0,139; 0,67], p=0,003	-0,20 [-0,33; -0,07], p=0,002
PLA	78	26 (33,3)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	83	3 (3,6)	0,56 [0,14; 2,28], p=0,416	0,55 [0,13; 2,37], p=0,416	-0,028 [-0,10; 0,04], p=0,418
PLA	78	5 (6,4)			
Hämoptyse (PT)					
IVA	83	1 (1,2)	0,24 [0,03; 2,06], p=0,153	0,23 [0,03; 2,06], p=0,153	-0,04 [-0,09; 0,02], p=0,157
PLA	78	4 (5,1)			
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 der Studie VX08-770-102 [7, 70]					

SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in Studie VX08-770-102 insgesamt für zwei SOC und zwei PT gemeldet (Tabelle 4-83).

Bei einem dieser zwei SOC („kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“) traten im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm weniger UE auf (IVA 13,3 % vs. PLA 33,3 %). Der beobachtete Unterschied war mit einem RR von 0,40 statistisch signifikant (p=0,003).

Zudem traten bei einem der zwei PT („zystische Fibrose der Lunge“) im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm weniger UE auf (IVA 13,3 % vs. PLA 33,3 %). Der beobachtete Unterschied zugunsten von Ivacaftor war mit einem RR von 0,40 ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,003$).

In allen anderen SOC und PT traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-83).

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 48 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 VX08-770-103)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
VX08-770-103					
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)					
IVA	26	2 (7,7)	0,67 [0,12; 3,67], p=0,641	0,64 [0,10; 4,18], p=0,641	-0,04 [-0,20; 0,12], p=0,637
PLA	26	3 (11,5)			
Zystische Fibrose der Lunge (PT)					
IVA	26	2 (7,7)	0,67 [0,12; 3,67], p=0,641	0,64 [0,10; 4,18], p=0,641	-0,04 [-0,20; 0,12], p=0,637
PLA	26	3 (11,5)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	26	1 (3,8)	0,50 [0,05; 5,18], p=0,556	0,48 [0,04; 5,65], p=0,556	-0,04 [-0,17; 0,09], p=0,551
PLA	26	2 (7,7)			
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 der Studie VX08-770-103 [7, 70]					

SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in Studie VX08-770-103 insgesamt für zwei SOC und ein PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-84).

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) über 48 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 VX08-770-102)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
VX08-770-102					
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)					
IVA	83	3 (3,6)	0,71 [0,16; 3,05], p=0,639	0,69 [0,15; 3,20], p=0,639	-0,02 [-0,08; 0,05], p=0,639
PLA	78	4 (5,1)			
Zystische Fibrose der Lunge (PT)					
IVA	83	3 (3,6)	0,71 [0,16; 3,05], p=0,639	0,69 [0,15; 3,20], p=0,639	-0,02 [-0,08; 0,05], p=0,639
PLA	78	4 (5,1)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	83	2 (2,4)	0,31 [0,07; 1,51], p=0,124	0,30 [0,06; 1,52], p=0,124	-0,05 [-0,12; 0,02], p=0,126
PLA	78	6 (7,7)			
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 der Studie VX08-770-102 [7, 70]					

Schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in Studie VX08-770-102 insgesamt für zwei SOC und ein PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE \geq 3) über 48 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 VX08-770-103)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
VX08-770-103					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
IVA	26	2 (7,7)	2,00 [0,19; 20,72], p=0,556	2,08 [0,18; 24,51], p=0,556	0,04 [-0,09; 0,17], p=0,551
PLA	26	1 (3,9)			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)					
IVA	26	1 (3,9)	0,50 [0,05; 5,18], p=0,556	0,48 [0,04; 5,65], p=0,556	-0,04 [-0,17; 0,09], p=0,551
PLA	26	2 (7,7)			
Zystische Fibrose der Lunge (PT)					
IVA	26	1 (3,9)	0,50 [0,05; 5,18], p=0,556	0,48 [0,04; 5,65], p=0,556	-0,04 [-0,17; 0,09], p=0,551
PLA	26	2 (7,7)			
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 der Studie VX08-770-103 [7, 70]					

Schwere UE (CTCAE \geq 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in Studie VX08-770-103 insgesamt für zwei SOC und ein PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-86).

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 4-87: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 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 VX08-770-102)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
VX08-770-102					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	83	59 (71,1)	1,03 [0,84; 1,26], p=0,798	1,09 [0,56; 2,15], p=0,798	0,02 [-0,12; 0,16], p=0,797
PLA	78	54 (69,2)			
Husten (PT)					
IVA	83	27 (32,5)	0,77 [0,51; 1,15], p=0,201	0,66 [0,35; 1,25], p=0,201	-0,10 [-0,25; 0,05], p=0,198
PLA	78	33 (42,3)			
Nasenverstopfung (PT)					
IVA	83	17 (20,5)	1,33 [0,68; 2,61], p=0,402	1,42 [0,63; 3,20], p=0,402	0,05 [-0,07; 0,17], p=0,398
PLA	78	12 (15,4)			
Schmerzen im Oropharynx (PT)					
IVA	83	17 (20,5)	1,07 [0,57; 1,98], p=0,843	1,08 [0,50; 2,35], p=0,843	0,013 [-0,11; 0,14], p=0,842
PLA	78	15 (19,2)			
Husten mit Auswurf (PT)					
IVA	83	12 (14,5)	1,03 [0,48; 2,19], p=0,949	1,03 [0,43; 2,50], p=0,949	0,004 [-0,11; 0,11], p=0,949
PLA	78	11 (14,1)			
Hämoptyse (PT)					
IVA	83	9 (10,84)	0,50 [0,24; 1,05], p=0,060	0,44 [0,18; 1,05], p=0,060	-0,11 [-0,22; 0,004], p=0,059
PLA	78	17 (21,8)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	83	49 (59,0)	0,94 [0,73; 1,20], p=0,624	0,85 [0,45; 1,61], p=0,624	-0,04 [-0,19; 0,11], p=0,623
PLA	78	49 (62,8)			
Infektion der oberen Atemwege (PT)					
IVA	83	19 (22,9)	1,49 [0,77; 2,86], p=0,229	1,63 [0,73; 3,64], p=0,229	0,08 [-0,05; 0,20], p=0,223
PLA	78	12 (15,4)			

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

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Nasopharyngitis (PT)					
IVA	83	10 (12,1)	0,94 [0,41; 2,13], p=0,882	0,93 [0,37; 2,38], p=0,882	-0,01 [-0,11; 0,09], p=0,882
PLA	78	10 (12,8)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
IVA	83	40 (48,2)	1,04 [0,75; 1,45], p=0,796	1,09 [0,58; 2,02], p=0,796	0,02 [-0,13; 0,18], p=0,796
PLA	78	36 (46,2)			
Abdominalschmerz (PT)					
IVA	83	13 (15,7)	1,22 [0,57; 2,62], p=0,608	1,26 [0,52; 3,07], p=0,608	0,03 [-0,08; 0,14], p=0,605
PLA	78	10 (12,8)			
Übelkeit (PT)					
IVA	83	13 (15,7)	1,36 [0,62; 3,00], p=0,448	1,42 [0,57; 3,55], p=0,448	0,04 [-0,06; 0,15], p=0,444
PLA	78	9 (11,5)			
Diarrhoe (PT)					
IVA	83	11 (13,3)	1,03 [0,47; 2,30], p=0,935	1,04 [0,42; 2,60], p=0,935	0,004 [-0,10; 0,11], p=0,935
PLA	78	10 (12,8)			
Erbrechen (PT)					
IVA	83	9 (10,8)	0,85 [0,36; 1,97], p=0,699	0,83 [0,32; 2,16], p=0,699	-0,02 [-0,12; 0,08], p=0,698
PLA	78	10 (12,8)			
Untersuchungen (SOC)					
IVA	83	39 (47,0)	1,08 [0,77; 1,52], p=0,666	1,15 [0,62; 2,14], p=0,666	0,03 [-0,12; 0,19], p=0,665
PLA	78	34 (43,6)			
Lungenfunktion erniedrigt (PT)					
IVA	83	3 (3,6)	0,26 [0,07; 0,88], p=0,019	0,23 [0,06; 0,85], p=0,019	-0,11 [-0,19; -0,02], p=0,018
PLA	78	11 (14,1)			
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)					
IVA	83	34 (41,0)	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	0,39 [0,21; 0,74], p=0,003	-0,23 [-0,38; -0,08], p=0,003
PLA	78	50 (64,1)			
Zystische Fibrose der Lunge (PT)					
IVA	83	34 (41,0)	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	0,39 [0,21; 0,73], p=0,003	-0,23 [-0,38; -0,08], p=0,003
PLA	78	50 (64,1)			

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

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
IVA	83	33 (39,8)	1,35 [0,87; 2,08], p=0,173	1,58 [0,82; 3,04], p=0,173	0,10 [-0,04; 0,25], p=0,168
PLA	78	23 (29,5)			
Kopfschmerz (PT)					
IVA	83	19 (22,9)	1,37 [0,73; 2,59], p=0,324	1,48 [0,68; 3,26], p=0,324	0,06 [-0,06; 0,19], p=0,319
PLA	78	13 (16,7)			
Schwindelgefühl (PT)					
IVA	83	10 (12,1)	9,40 [1,23; 71,72], p=0,007	10,55 [1,32; 84,47], p=0,007	0,11 [0,03; 0,18], p=0,005
PLA	78	1 (1,3)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)					
IVA	83	27 (32,5)	1,15 [0,72; 1,85], p=0,552	1,23 [0,63; 2,41], p=0,552	0,04 [-0,10; 0,19], p=0,550
PLA	78	22 (28,2)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
IVA	83	24 (28,9)	1,03 [0,63; 1,67], p=0,921	1,04 [0,52; 2,05], p=0,921	0,01 [-0,13; 0,15], p=0,921
PLA	78	22 (28,2)			
Ausschlag (PT)					
IVA	83	12 (14,5)	2,82 [0,95; 8,37], p=0,049	3,13 [0,96; 10,15], p=0,049	0,09 [0,003; 0,18], p=0,042
PLA	78	4 (5,1)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
IVA	83	20 (24,1)	0,90 [0,53; 1,52], p=0,682	0,86 [0,42; 1,75], p=0,682	-0,03 [-0,16; 0,11], p=0,681
PLA	78	21 (26,9)			
Fieber (PT)					
IVA	83	10 (12,1)	1,04 [0,45; 2,43], p=0,920	1,05 [0,40; 2,74], p=0,920	0,01 [-0,10; 0,11], p=0,920
PLA	78	9 (11,5)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
IVA	83	13 (15,7)	0,87 [0,44; 1,74], p=0,699	0,85 [0,37; 1,94], p=0,699	-0,02 [-0,14; 0,09], p=0,698
PLA	78	14 (18,0)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
IVA	83	10 (12,1)	1,04 [0,45; 2,43], p=0,920	1,05 [0,40; 2,74], p=0,920	0,01 [-0,10; 0,11], p=0,920
PLA	78	9 (11,5)			

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
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 der Studie VX08-770-102 [7, 70]					

UE, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in Studie VX08-770-102 insgesamt für elf SOC und 17 PT gemeldet (Tabelle 4-87).

Bei einem dieser elf SOC („kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“) traten im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm weniger UE auf (IVA 41,0 % vs. PLA 64,1 %). Der beobachtete Unterschied war mit einem RR von 0,64 statistisch signifikant (p=0,003).

Bei zwei der 17 PT („Lungenfunktion erniedrigt“ und „zystische Fibrose der Lunge“) wurden im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm weniger UE beobachtet (IVA 3,6 % vs. PLA 14,1 % und IVA 41,0 % vs. PLA 64,1 %). Die beobachteten Unterschiede zugunsten von Ivacaftor waren statistisch signifikant (p=0,019 und p=0,003). Bei zwei der 17 PT („Schwindelgefühl“ und „Ausschlag“) traten im Ivacaftor-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm mehr UE auf (IVA 12,1 % vs. PLA 1,3 % und IVA 14,5 % vs. PLA 5,1 %). Die beobachteten Unterschiede zuungunsten von Ivacaftor waren statistisch signifikant (p=0,007 und p=0,049).

In allen anderen SOC und PT traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 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 VX08-770-103)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
VX08-770-103					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	26	18 (69,2)	1,50 [0,92; 2,44], p=0,095	2,63 [0,84; 8,17], p=0,095	0,23 [-0,03; 0,49], p=0,083
PLA	26	12 (46,2)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	26	17 (65,4)	0,74 [0,54; 1,01], p=0,051	0,25 [0,06; 1,05], p=0,051	-0,23 [-0,45; -0,01], p=0,040
PLA	26	23 (88,5)			
Husten (PT)					
IVA	26	13 (50,0)	0,68 [0,44; 1,07], p=0,090	0,37 [0,12; 1,17], p=0,090	-0,23 [-0,49; 0,03], p=0,078
PLA	26	19 (73,1)			
Untersuchungen (SOC)					
IVA	26	13 (50,0)	0,93 [0,55; 1,57], p=0,783	0,86 [0,29; 2,55], p=0,783	-0,04 [-0,31; 0,23], p=0,781
PLA	26	14 (53,9)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
IVA	26	12 (46,2)	0,75 [0,45; 1,26], p=0,271	0,54 [0,18; 1,62], p=0,271	-0,15 [-0,42; 0,11], p=0,260
PLA	26	16 (61,5)			
<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 der Studie VX08-770-103 [7, 70]</p>					

UE, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in Studie VX08-770-103 insgesamt für vier SOC und ein PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-88).

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

Im Folgenden werden UE, die zum Therapieabbruch führten für Studie VX08-770-102 (Tabelle 4-89) und VX08-770-103 (Tabelle 4-90) deskriptiv nach SOC and PT dargestellt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set (Studie VX08-770-102)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%) ^a
Studie VX08-770-102		
Untersuchungen (SOC)		
IVA	83	1 (1,2)
PLA	78	1 (1,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)		
IVA	83	0 (0,0)
PLA	78	1 (1,3)
Leberenzym erhöht (PT)		
IVA	83	1 (1,2)
PLA	78	0 (0,0)
Herzerkrankungen (SOC)		
IVA	83	0 (0,0)
PLA	78	1 (1,3)
Atrioventrikulärer Block komplett (PT)		
IVA	83	0 (0,0)
PLA	78	1 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
IVA	83	0 (0,0)
PLA	78	1 (1,3)
Panikattacke (PT)		
IVA	83	0 (0,0)
PLA	78	1 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		
IVA	83	0 (0,0)
PLA	78	1 (1,3)
Respiratorische Insuffizienz (PT)		
IVA	83	0 (0,0)
PLA	78	1 (1,3)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%) ^a
a: Patienten mit mehreren Ereignissen innerhalb eines SOC oder PT werden jeweils nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX08-770-102 (Tabelle 14.3.2.2.2) [72].		

In Studie VX08-770-102 brach ein Patient die Ivacaftor-Therapie aufgrund von erhöhten Leberenzymen (PT) in der SOC-Kategorie „Untersuchungen“ ab. Im Placebo-Arm brachen vier Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab. Die Abbruchgründe nach SOC waren „Untersuchungen, „Herzerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set (Studie VX08-770-103)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
Studie VX08-770-103^a		
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
IVA	26	0 (0,0)
PLA	26	1 (3,8)
Anpassungsstörung (PT)		
IVA	26	0 (0,0)
PLA	26	1 (3,8)
Affekterkrankung (PT)		
IVA	26	0 (0,0)
PLA	26	1 (3,8)
Angst (PT)		
IVA	26	0 (0,0)
PLA	26	1 (3,8)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen innerhalb eines SOC oder PT werden jeweils nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX08-770-103 (Tabelle 14.3.2.2.1) [73].		

In Studie VX08-770-103 brach kein Patient im Ivacaftor-Arm und ein Patient im Placebo-Arm die Therapie aufgrund eines UEs ab. Die Abbruchgründe nach SOC im Placebo-Arm waren „psychiatrischen Erkrankungen“ (Tabelle 4-90).

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.

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 stellen die einzigen identifizierten RCT mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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.

4.3.1.3.21 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 48 Wochen
- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 48 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 48 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV1%) über 48 Wochen
- Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen
- Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen (nur Studie VX08-770-102)

- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen

Folgende Merkmale werden im Rahmen dieses Nutzendossiers zur Definition der Subgruppen verwendet:

Studie VX08-770-102

In der Studie VX08-770-102 waren die folgenden Subgruppenmerkmale, die in diesem Dossier dargestellt werden, a priori definiert:

- Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. \geq 18 Jahre)
- FEV1% zu Studienbeginn (< 70 % vs. \geq 70 %)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Studie VX08-770-103

In der Studie VX08-770-103 waren die folgenden Subgruppenmerkmale, die in diesem Dossier dargestellt werden, a priori definiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)

Zudem werden Subgruppenanalysen für das Merkmal „FEV₁% zu Beginn von Part B“ für die Studie dargestellt. Die a priori definierten Trennpunkte (< 70 % vs. ≥ 70 % bis ≤ 90 % vs. > 90 %), die den Schweregrad der Erkrankung adäquat widerspiegeln, wurden post hoc modifiziert (≤ 90 % vs. > 90 %). Die Modifikation erfolgte, da in der Zielpopulation nur vier Patienten im Ivacaftor-Arm und acht Patienten im Placebo-Arm ein FEV₁% < 70 % aufwiesen und die Analysen für den jeweiligen Trennpunkt nur durchgeführt wurden, wenn mindestens fünf Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm vorlagen [6].

Ergänzend dazu wurde für die Studie VX08-770-103 eine Subgruppenanalyse für das Merkmal „Körpergewicht beim Screening“ (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) durchgeführt. Im Zuge der Anwendungsgebietserweiterungen zu Ivacaftor wurde das Label gemäß Erstzulassung zur Behandlung der CF

- *„Kalydeco[®] ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen“*

bezüglich des Gewichtes näher spezifiziert:

- *„Kalydeco-Tabletten[®] sind angezeigt zur 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 G551D, [...]“*

Um dieses zu adressieren und da weniger als 80 % der Patienten (73 %) des FAS der Studie VX08-770-103 beim Screening ein Körpergewicht von 25 kg aufwiesen, wurde die entsprechende Subgruppenanalyse gemäß IQWiG-Methoden 5.0 post hoc durchgeführt [7, 8].

Eine Aufspaltung der Studienpopulation (Patienten 6-11 Jahre) in verschiedene Altersklassen wird für die vorliegende Indikation aus medizinischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet. Daher wurde für die Studie VX08-770-103 keine Subgruppenanalyse nach Alter definiert.

Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren wird aus statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet, sodass für die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 nur Subgruppenanalysen nach geografischer Region durchgeführt werden.

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 [8]. 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 [8]. 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 erfolgt 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 [8].

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 ($RR < 0,05$) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20; [48]).

Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll, daher wurde diese auch auf Subgruppenniveau nicht durchgeführt.

4.3.1.3.21.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen“ – RCT

Es traten keine Todesfälle während der Studiendauer in beiden pivotalen Studien auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Subgruppenanalysen können daher nicht dargestellt werden.

4.3.1.3.21.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-91 dargestellt.

Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,4203
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,7978
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0933
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5631
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1416
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,2927
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0842
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,7116
<p>a: Studie VX08-770-102: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn) und FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) adjustiert. Studie VX08-770-103: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B) 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-91).

4.3.1.3.21.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,8366
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,0472
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,1838
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6056
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1072
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,1328
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0666
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,9153
<p>a: Studie VX08-770-102: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn) und FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) adjustiert. Studie VX08-770-103: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B) 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline liegt für Studie VX08-770-102 ein Beleg für eine Effektmodifikation vor (Tabelle 4-92). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
FEV ₁ % bei Baseline: < 70 %								
IVA	49	52,44 ±9,91	48	61,97 ±15,37	48	17,16 ±16,31	19,76 [13,19; 26,34], p< 0,0001	1,27 [0,81; 1,73], p< 0,0001
PLA	45	51,80 ±10,58	40	49,51 ±11,42	40	-2,80 ±14,32		
FEV ₁ % bei Baseline: ≥ 70 %								
IVA	34	79,35 ±8,03	29	88,29 ±9,23	29	12,56 ±9,94	13,68 [8,33; 19,03], p< 0,0001	1,34 [0,76; 1,92], p< 0,0001
PLA	33	79,86 ±7,69	28	80,18 ±9,71	28	-0,29 ±10,56		
a: MMRM: abhängige Variable relative Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-102 [70]								

In der Studie VX08-770-102 sind für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline die Effekte der relativen Veränderung der Lungenfunktion zu Woche 48 gleichgerichtet. Für beide Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor vor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-93).

4.3.1.3.21.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-94 dargestellt.

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 5 % vs. ≥ 5 %)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,1255
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,1882
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3355
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7362
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,0887
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4766
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4419
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3119
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 10 % vs. ≥ 10 %)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,6087
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,6092
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,8827
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6643

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-103	
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 5 % vs. ≥ 5 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5782
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,7867
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5928
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,7376
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,5594
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 10 % vs. ≥ 10 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9523
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,9760
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6240
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
<p>a: Studie VX08-770-102: Mittels GEE oder GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn).</p> <p>Studie VX08-770-103 Mittels GEE oder GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B).</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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-94).

4.3.1.3.21.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-95 dargestellt.

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-102	
BMI	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,4079
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,0385
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4726
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8392
BMI z-Score	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,7001
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5155
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3438
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6631
Studie VX08-770-103	
BMI	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7099
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,2600
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,5067
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,9654

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
BMI z-Score	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7452
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,3650
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,9031
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,4691
<p>a: Studie VX08-770-102: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn), FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und BMI bzw. BMI z-Score adjustiert.</p> <p>Studie VX08-770-103: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B) BMI bzw. BMI z-Score 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline liegt für Studie VX08-770-102 ein Beleg für eine Effektmodifikation vor (Tabelle 4-95). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in Tabelle 4-96 dargestellt.

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
FEV ₁ % bei Baseline: < 70 %								
IVA	49	21,97 ±4,07	48	23,13 ±4,53	48	1,09 ±1,63	1,17 [0,58; 1,76], p=0,0002	0,84 [0,40; 1,28], p=0,0003
PLA	45	22,39 ±3,99	40	22,54 ±4,13	40	-0,06 ±1,07		
FEV ₁ % bei Baseline: ≥ 70 %								
IVA	34	21,39 ±2,98	29	22,69 ±2,83	29	0,84 ±1,57	0,68 [-0,01; 1,37], p=0,052	0,52 [-0,01; 1,05], p=0,055
PLA	33	21,18 ±2,54	28	21,04 ±2,02	28	-0,03 ±0,96		
<p>a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und BMI adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-102 [70]</p>								

In der Studie VX08-770-102 sind für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline die Effekte der absoluten Veränderung des BMI zu Woche 48 gleichgerichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt in der Subgruppe < 70 % vor und ist zugunsten von Ivacaftor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-96).

4.3.1.3.21.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-97 dargestellt.

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Jegliche pulmonale Exazerbation	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,1214
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,7849
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6884
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9524
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,4202
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,7630
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3050
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4926
i. v. Antibiotika behandelungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,2539
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9395
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3821
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9482

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-103	
Jegliche pulmonale Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
<p>a: Mittels GEE oder GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline bzw. FEV₁% zu Beginn von Part B, nur für die Studie VX08-770-102 in diesem Fall adjustiert nach Alter zur Baseline) 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-97).

4.3.1.3.21.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-98 dargestellt.

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“

Merkmals	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,1609
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9175
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,7064
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8959
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9946
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,9935
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,1984
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,3164
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung ; Studie VX08-770-102: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und Alter zur Baseline (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn). Studie VX08-770-103: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B). 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-98).

4.3.1.3.21.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-99 dargestellt.

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,2200
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4493
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3609
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3550
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung; Studie VX08-770-102: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und Alter zur Baseline (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn). Studie VX08-770-103: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B). 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-99).

4.3.1.3.21.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-100 dargestellt.

Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,1331
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,7190
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,2515
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8438
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung; Studie VX08-770-102: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und Alter zur Baseline (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn). Studie VX08-770-103: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B). 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-100).

4.3.1.3.21.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-101 dargestellt.

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-102	
Jegliche pulmonale Exazerbation	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,7971
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5380
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,7303
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5042
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,7024
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,3361
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3015
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1013
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,8863
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,2513
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3204
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4267

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-103	
Jegliche pulmonale Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9709
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,3240
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6807
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,2651
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,2651
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
<p>a: Studie VX08-770-102: Mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und Altersgruppe (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn).</p> <p>Studie VX08-770-103 Mittels GEE oder GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B).</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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-101).

4.3.1.3.21.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-102 dargestellt.

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“

Merkmalsname	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,6612
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,3356
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,1564
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0013
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0608
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,0176
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,1196
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,4764
<p>a: Studie VX08-770-102: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn), Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und Chloridkonzentration im Schweiß adjustiert. Studie VX08-770-103: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B) und Chloridkonzentration im Schweiß 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht in Studie VX08-770-102 bzw. FEV₁% zu Beginn von Part B in Studie VX08-770-103 liegt jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation vor (Tabelle 4-102). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in (Tabelle 4-103) dargestellt.

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studien VX08-770-102 und VX08-770-103)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
Geschlecht: männlich								
IVA	37	102,46 ±11,30	35	57,71 ±19,45	34	-44,49 ±20,80	-45,53 [-52,98; -38,07], p< 0,0001	-2,99 [-3,71; -2,27], p< 0,0001
PLA	38	100,70 ±11,49	31	101,24 ±10,94	31	1,53 ±9,35		
Geschlecht: weiblich								
IVA	41	98,45 ±8,35	40	44,01 ±14,32	38	-54,46 ±11,96	-54,87 [-60,10; -49,65], p< 0,0001	-5,03 [-6,01; -4,05], p< 0,0001
PLA	36	99,53 ±9,76	34	101,06 ±11,00	31	1,07 ±8,82		
Studie VX08-770-103								
FEV ₁ % zu Beginn von Part B: ≤ 90 %								
IVA	15	108,60 ±6,45	15	53,57 ±22,50	14	-58,04 ±18,00	-52,40 [-66,23; -38,57], p< 0,0001	-3,24 [-4,52; -1,97], p< 0,0001
PLA	12	102,38 ±7,96	12	97,13 ±13,45	10	-4,15 ±7,58		
FEV ₁ % zu Beginn von Part B: > 90 %								
IVA	9	97,17 ±21,10	9	36,67 ±16,93	9	-60,5 ±18,40	-62,11 [-74,96; -49,26], p< 0,0001	-4,60 [-6,42; -2,77], p< 0,0001
PLA	12	107,21 ±9,41	10	102,65 ±11,83	10	-5,65 ±10,80		
<p>a: Studie VX08-770-102: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und Chloridkonzentration im Schweiß adjustiert.</p> <p>Studie VX08-770-103: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten der Chloridkonzentration im Schweiß adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>								

In der Studie VX08-770-102 sind für das Subgruppenmerkmal Geschlecht die Effekte der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß zu Woche 48 gleichgerichtet. Für beide Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor vor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-103).

In der Studie VX08-770-103 sind für das Subgruppenmerkmal FEV₁% zu Beginn von Part B die Effekte der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß zu Woche 48 ebenfalls gleichgerichtet. Für beide Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor vor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-103).

4.3.1.3.21.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der EQ-5D VAS über 48 Wochen“ – RCT

Für Studie VX08-6770-102 sind die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Veränderung der EQ-5D VAS über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-104 dargestellt. Für Studie VX08-770-103 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Tabelle 4-104: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung der EQ-5D VAS über 48 Wochen“

Merkmals	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,3969
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4293
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4428
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4619
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn), FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und EQ-5D VAS Score 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: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-102 [70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-104).

4.3.1.3.21.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ sind in Tabelle 4-105 und Tabelle 4-106 dargestellt.

Tabelle 4-105: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5322
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,1471
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0517
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3675
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4513
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,9025
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
Studie VX08-770-103	
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5343
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,9710
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,1106
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,6836

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2762
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,4678
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,5595
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,5934
<p>a: Studie VX08-770-102: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn), FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und CFQ-R Domänen-Score adjustiert.</p> <p>Studie VX08-770-103: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B) und CFQ-R Domänen-Score 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-105).

Tabelle 4-106: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ – Responderanalyse

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-102	
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5727
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5464
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,5386
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1923
Studie VX08-770-103	
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7580
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,3112
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4857
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
<p>a: Studie VX08-770-102: Mittels GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline), CFQ-R Domänen-Score und Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn). Studie VX08-770-103 Mittels GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B) und CFQ-R Domänen-Score. 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-106).

4.3.1.3.21.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ sind in Tabelle 4-107 und Tabelle 4-109 dargestellt.

Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ (Studie VX08-770-102)

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	
Domäne: körperliches Wohlbefinden	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,1486
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,0090
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0267
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7949
Domäne: Rollenfunktion	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,6973
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,6808
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,8639
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9793
Domäne: Vitalität	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,3641
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,0166
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4338
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2640

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Domäne: Gefühlslage	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5194
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,3303
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,2259
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0733
Domäne: soziale Einschränkung	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,3056
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4092
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4096
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1935
Domäne: Körperbild	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,3210
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4670
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,1285
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8313
Domäne: Essstörungen	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,2763
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5991
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,7281
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1426

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Domäne: Therapiebelastung	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,7548
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,2147
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,1489
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9534
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,6300
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,0881
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0010
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7017
Domäne: Gewichtsprobleme	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,6700
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,2720
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,7954
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2570
Domäne: gastrointestinale Symptome	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,8015
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5697
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3578
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8755

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]	
Domäne: körperliches Wohlbefinden	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,7601
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4305
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6658
Domäne: Vitalität	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,2032
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,2867
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9421
Domäne: Gefühlslage	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8993
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,2309
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3072
Domäne: Körperbild	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,0033
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4077

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Domäne: Essstörungen	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8890
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6196
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9063
Domäne: Therapiebelastung	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,3950
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6855
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9218
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9835
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6323
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4368
Domäne: Gewichtsprobleme	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4793
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,8312
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8584

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Domäne: gastrointestinale Symptome	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5045
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,5761
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9085
Domäne: Schule	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9823
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0944
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9110
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter (ausgenommen Merkmal Alter zu Studienbeginn), FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und CFQ-R Domänen-Score 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: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-102 [70]</p>	

Für den Endpunkt Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen treten in Studie VX08-770-102 in mehreren Subgruppen Belege für eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-107). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Tabelle 4-108) im Detail dargestellt.

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-102)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-102								
CFQ-R [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt								
Domäne: körperliches Wohlbefinden								
FEV ₁ % bei Baseline: < 70 %								
IVA	47	70,26 ±24,42	48	74,65 ±24,17	46	4,76 ±14,78	8,35 [3,95; 12,75], p=0,0003	0,75 [0,31; 1,19], p=0,001
PLA	40	73,02 ±24,79	40	64,80 ±26,46	35	-5,15 ±16,98		
FEV ₁ % bei Baseline: ≥ 70 %								
IVA	33	84,43 ±21,43	29	90,94 ±16,06	28	7,94 ±16,50	-2,07 [-5,46; 1,32], p=0,227	-0,24 [-0,74; 0,26], p=0,337
PLA	32	90,09 ±13,51	28	87,79 ±21,28	27	-3,96 ±17,83		
geografische Region: Nordamerika								
IVA	50	77,62 ±24,29	47	80,49 ±26,39	47	3,95 ±14,20	3,90 [-0,03; 7,84], p=0,052	0,38 [-0,02; 0,78], p=0,063
PLA	50	81,30 ±22,95	43	75,19 ±26,42	43	-6,43 ±18,36		
geografische Region: Europa								
IVA	20	72,02 ±24,15	21	78,97 ±15,67	18	7,95 ±17,51	0,44 [-6,27; 7,16], p=0,893	0,05 [-0,68; 0,77], p=0,899
PLA	13	73,27 ±24,17	18	68,98 ±30,95	12	3,61 ±14,60		

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

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
geografische Region: Australien								
IVA	10	76,67 ±24,85	9	86,57 ±16,39	9	12,51 ±16,67	11,13 [-3,92; 26,17], p=0,134	0,69 [-0,27; 1,64], p=0,147
PLA	9	87,34 ±10,34	7	82,13 ±16,61	7	-7,74 ±9,75		
Domäne: Vitalität								
FEV ₁ % bei Baseline: < 70 %								
IVA	46	64,31 ±16,17	47	62,59 ±22,31	45	-0,74 ±19,20	9,06 [3,92; 14,19], p=0,001	0,77 [0,31; 1,22], p=0,001
PLA	37	63,28 ±19,19	38	54,83 ±19,92	33	-6,31 ±15,32		
FEV ₁ % bei Baseline: ≥ 70 %								
IVA	30	64,17 ±16,69	28	70,53 ±17,79	27	6,79 ±14,06	0,85 [-3,60; 5,30], p=0,702	0,09 [-0,43; 0,61], p=0,723
PLA	29	68,39 ±18,42	26	68,91 ±18,18	25	-0,66 ±15,94		
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung								
geografische Region: Nordamerika								
IVA	47	75,20 ±17,83	46	79,97 ±17,93	46	5,07 ±16,83	5,86 [1,92; 9,81], p=0,004	0,58 [0,16; 1,00], p=0,007
PLA	47	71,64 ±20,05	41	66,13 ±23,31	41	-5,69 ±17,05		
geografische Region: Europa								
IVA	19	68,42 ±21,70	20	70,01 ±20,75	17	-1,96 ±13,73	4,82 [-1,42; 11,07], p=0,124	0,53 [-0,24; 1,30], p=0,170
PLA	12	71,31 ±18,64	17	60,78 ±23,95	11	-7,06 ±15,91		
geografische Region: Australien								
IVA	10	64,46 ±16,42	9	82,72 ±17,68	9	20,98 ±25,12	22,83 [7,61; 38,05], p=0,007	1,83 [0,63; 3,03], p=0,005
PLA	7	76,21 ±11,87	6	75,95 ±10,91	6	-3,70 ±11,46		

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]								
Domäne: Körperbild								
FEV ₁ % bei Baseline: < 70 %								
IVA	1	66,70 ±k. A.	1	77,80 ±k. A.	1	11,10 ±k. A.	k. A.	k. A.
PLA	2	61,10 ±55,01	1	100,00 ±k. A.	1	0,00 ±k. A.		
FEV ₁ % bei Baseline: ≥ 70 %								
IVA	3	59,23 ±25,69	1	100,00 ±k. A.	1	55,60 ±k. A.	49,23 [31,04; 67,42], p=0,002	5,92 [0,84; 11,01], p=0,03
PLA	3	55,57 ±11,15	2	61,15 ±7,85	2	0,00 ±0,00		
a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV ₁ % (ausgenommen Merkmal FEV ₁ % bei Baseline) und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne) adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-102 [70]								

In der Studie VX08-770-102 sind für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline für die Domäne „körperliches Wohlbefinden“ die Effekte der gepoolten Fragebogen-Versionen für „Kinder im Alter von 12-13 Jahren“ und für „Jugendliche oder Erwachsene“ nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe mit FEV₁% bei Baseline < 70 % zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse sowie das zugehörige Hedges' g sind statistisch signifikant. In der Subgruppe mit FEV₁% bei Baseline ≥ 70 % zeigt sich im Mittel eine Verbesserung zugunsten von Placebo, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-108).

Für dieselbe Domäne zeigt sich für das Merkmal geografische Region ein gleichgerichteter Effekt. Bei Patienten aus Nordamerika und Australien zeigt sich ein numerischer Trend zugunsten von Ivacaftor, der nicht statistisch signifikant ist. Für Patienten aus Europa sind die mittleren Änderungen vergleichbar in beiden Studienarmen. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-108).

Für die Domäne „Vitalität“ sind für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline die Effekte der gepoolten Fragebogen-Versionen für „Kinder im Alter von 12-13 Jahren“ und für „Jugendliche oder Erwachsene“ gleichgerichtet. In der Subgruppe < 70 % sind die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse sowie das zugehörige Hedges' g statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor. In der Subgruppe ≥ 70 % zeigt sich ein numerischer Trend zugunsten von Ivacaftor, der nicht statistisch signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-108).

Weiterhin sind die Effekte in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ der gepoolten Fragebogen-Versionen für „Kinder im Alter von 12-13 Jahren“ und für „Jugendliche oder Erwachsene“ für das Merkmal geografische Region ebenfalls gleichgerichtet. Bei Patienten aus Nordamerika und Australien zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo. Die Differenz der mittleren Änderung in der MMRM-Analyse sowie das zugehörige Hedges' g sind statistisch signifikant. Für Patienten aus Europa zeigt sich ein numerischer Trend zugunsten von Ivacaftor, wobei es in beiden Studienarmen im Mittel zu einer Verschlechterung kommt. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-108).

Für die Fragebogen-Version für „Eltern/Erziehungsberechtigte“ zeigen sich in der Domäne „Körperbild“ für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline gleichgerichtete Effekte, wobei aufgrund der geringen Anzahl an Patienten (N ≤ 10) die Ergebnisse nicht eindeutig interpretiert werden können. Für die Subgruppe mit FEV₁% bei Baseline < 70 % lassen sich keine Angaben entnehmen. In der Subgruppe mit FEV₁% bei Baseline ≥ 70 % zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo. Die Differenz der mittleren Änderung in der MMRM-Analyse sowie das zugehörige Hedges' g sind statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-108).

Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“(Studie VX08-770-103)

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-103	
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]	
Domäne: körperliches Wohlbefinden	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6574
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,9935
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,2341
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,6391
Domäne: Gefühlslage	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4029
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,3214
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4085
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,6715
Domäne: soziale Einschränkung	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2381
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,3764
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,5770
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,6397
Domäne: Körperbild	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4651
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,9792
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3529
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,9127

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Domäne: Essstörungen	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8028
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,0047
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0035
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,5555
Domäne: Therapiebelastung	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7763
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,9914
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,2249
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,2597
Domäne: gastrointestinale Symptome	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7130
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,7097
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,5038
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,7532
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]	
Domäne: körperliches Wohlbefinden	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1501
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,6596
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,8608
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,5580

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Domäne: Vitalität	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8110
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,1602
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3026
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,3820
Domäne: Gefühlslage	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9546
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,8921
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,9072
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,4877
Domäne: Körperbild	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1714
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,1676
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,4910
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,3155
Domäne: Essstörungen	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0499
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,2743
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,9988
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,3988

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Domäne: Therapiebelastung	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1083
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,3185
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3836
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,8725
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4115
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,2053
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6896
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,5476
Domäne: Gewichtsprobleme	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3775
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,0210
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,8812
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,4821
Domäne: gastrointestinale Symptome	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6463
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,9823
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6476
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,0599

Merkmals	Interaktions-p-Wert ^a
Domäne: Schule	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1174
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,7477
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,2480
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,7038
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% zu Beginn von Part B) und CFQ-R Domänen-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: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-103 [7]</p>	

Für den Endpunkt Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen treten in Studie VX08-770-103 in mehreren Subgruppen Belege für eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-109). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Tabelle 4-110) im Detail dargestellt.

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (Studie VX08-770-103)

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Studie VX08-770-103								
CFQ-R [Kinder 6-11 Jahre]								
Domäne: Essstörungen								
FEV ₁ % zu Beginn von Part B: ≤ 90 %								
IVA	16	86,81 ±20,77	16	98,61 ±3,79	16	11,80 ±19,23	7,63 [1,55; 13,71], p=0,016	0,95 [0,18; 1,72], p=0,018
PLA	14	83,34 ±20,33	12	87,05 ±14,84	12	3,70 ±17,91		

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

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
FEV ₁ % zu Beginn von Part B: > 90 %								
IVA	10	80,01 ±22,71	10	92,23 ±10,53	10	12,22 ±26,42	-5,16 [-13,11; 2,79], p=0,188	-0,60 [-1,52; 0,32], p=0,188
PLA	12	87,97 ±18,02	10	95,56 ±7,76	10	10,00 ±17,71		
geografische Region: Nordamerika								
IVA	12	83,34 ±20,92	12	95,38 ±8,80	12	12,03 ±21,43	-3,40 [-10,49; 3,69], p=0,331	-0,40 [-1,18; 0,41] p=0,322
PLA	15	85,93 ±17,04	13	92,32 ±10,52	13	6,83 ±19,51		
geografische Region: Europa								
IVA	6	87,05 ±20,37	6	100,00 ±0,00	6	12,95 ±20,37	15,62 [4,66; 26,59], p=0,013	2,13 [0,40; 3,87], p=0,022
PLA	5	91,12 ±9,29	3	92,60 ±12,82	4	3,70 ±17,00		
geografische Region: Australien								
IVA	8	83,34 ±25,20	8	94,45 ±8,39	8	11,11 ±25,89	-7,19 [-13,01; -1,38], p=0,020	-0,80 [-1,94; 0,35], p=0,158
PLA	6	79,63 ±29,34	6	87,05 ±17,78	6	7,40 ±16,71		
CFQ-R [Eltern/Erziehungsberechtigte]								
Domäne: Essstörungen								
Geschlecht: männlich								
IVA	9	83,33 ±26,36	9	96,30 ±11,10	9	12,97 ±30,93	9,02 [-0,74; 18,78], p=0,068	0,73 [-0,15; 1,60], p=0,098
PLA	16	70,83 ±31,33	13	69,25 ±28,73	13	1,29 ±20,92		
Geschlecht: weiblich								
IVA	17	86,27 ±19,75	17	91,17 ±14,58	17	4,91 ±18,41	-7,38 [-14,88; 0,12], p=0,054	-0,60 [-1,44; 0,25], p=0,157
PLA	10	78,33 ±22,29	9	83,33 ±22,05	9	7,42 ±8,80		

Studie	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 48 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
Domäne: Gewichtsprobleme								
FEV ₁ % zu Beginn von Part B: ≤ 90 %								
IVA	16	66,68 ±32,21	16	93,76 ±13,42	16	27,07 ±27,81	26,20 [14,38; 38,01], p=0,0001	1,67 [0,82; 2,53], p=0,0004
PLA	14	57,14 ±33,16	12	50,00 ±26,61	12	0,00 ±20,08		
FEV ₁ % zu Beginn von Part B: > 90 %								
IVA	10	83,34 ±32,39	10	86,66 ±28,12	10	3,32 ±29,18	2,48 [-13,65; 18,61], p=0,749	0,15 [-0,75; 1,05], p=0,732
PLA	12	63,89 ±33,22	10	63,34 ±24,61	10	3,33 ±29,16		
a: MMRM: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von FEV ₁ % (ausgenommen Merkmal FEV ₁ % zu Beginn von Part B) und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne) adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalyse der Studie VX08-770-103 [7]								

In der Studie VX08-770-103 sind für das Subgruppenmerkmal FEV₁% zu Beginn von Part B für die Domäne „Essstörungen“ die Effekte der Fragebogen-Version für „Kinder 6-11 Jahre“ nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe mit FEV₁% zu Beginn von Part B ≤ 90 % zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo, die statistisch signifikant ist. In der Subgruppe mit FEV₁% zu Beginn von Part B > 90 % sind die mittleren Änderungen vergleichbar in beiden Studienarmen. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-110).

Für dieselbe Domäne zeigt sich für das Merkmal geografische Region ebenfalls ein nicht gleichgerichteter Effekt, obwohl sich bei allen Subgruppen ein numerischer Trend zugunsten von Ivacaftor zeigt. In der Subgruppe Patienten aus Europa zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo, die statistisch signifikant ist. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-110).

Für die Fragebogen-Version für „Eltern/Erziehungsberechtigte“ zeigen sich in der Domäne „Essstörungen“ für das Subgruppenmerkmal Geschlecht nicht gleichgerichtete Effekte. Bei männlichen Patienten zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo, die statistisch nicht signifikant ist. Weibliche Patienten weisen im Mittel eine vergleichbare Änderung in beiden Studienarmen auf. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-110).

Für die Domäne „Gewichtsprobleme“ sind für das Subgruppenmerkmal FEV₁% zu Beginn von Part B die Effekte der Fragebogen-Version für „Eltern und Erziehungsberechtigte“ gleichgerichtet. In der Subgruppe FEV₁% zu Beginn von Part B ≤ 90 % zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse sowie das zugehörige Hedges' g sind statistisch signifikant. In der Subgruppe FEV₁% zu Beginn von Part B > 90 % sind die mittleren Änderungen vergleichbar in beiden Studienarmen. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-110).

4.3.1.3.21.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-111 dargestellt.

Tabelle 4-111: p-Werte der Interaktionstests für „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-111).

4.3.1.3.21.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-112 dargestellt.

Tabelle 4-112: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,7867
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4880
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,7690
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3470
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	k. A.
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-112).

4.3.1.3.21.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“ sind in der Tabelle 4-113 dargestellt.

Tabelle 4-113: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9065
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,0954
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1663
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,4386
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8699
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,8965
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6006
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-103	
moderate UE (CTCAE \geq 2)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6947
FEV₁% zu Beginn von Part B (\leq 90 % vs. $>$ 90 %)	0,2947
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,9611
Körpergewicht beim Screening ($<$ 25 kg vs. \geq 25 kg)	0,1648
schwere UE (CTCAE \geq 3)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (\leq 90 % vs. $>$ 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening ($<$ 25 kg vs. \geq 25 kg)	k. A.
lebensbedrohliche UE (CTCAE \geq 4/5)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (\leq 90 % vs. $>$ 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening ($<$ 25 kg vs. \geq 25 kg)	k. A.
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe und Behandlung\timesSubgruppe 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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-113).

4.3.1.3.21.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ sind in der Tabelle 4-114 dargestellt.

Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-114).

4.3.1.3.21.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ sind in der Tabelle 4-115 dargestellt.

Tabelle 4-115: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,3212
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9466
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3100
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5007
Studie VX08-770-103	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% zu Beginn von Part B (≤ 90 % vs. > 90 %)	0,9756
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Körpergewicht beim Screening (< 25 kg vs. ≥ 25 kg)	0,2803
<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 der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [7, 70]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-115).

4.3.1.3.21.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 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 ($RR < 0,05$) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20; [48]).

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

Für Studie VX08-770-102 sind 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 4-116 dargestellt.

Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 Wochen, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT – (Studie VX08-770-102)

Merkmals	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Untersuchungen (SOC)	
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,6025
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5710
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8539
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6218
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1577

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5710
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8539
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6218
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1577
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	
Schwindelgefühl (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6435
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	
Ausschlag (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5579
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5723
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5812
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, 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 (RR < 0,05) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20; [48]) 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 der Studien VX08-770-102 [70]</p>	

Für Studie VX08-770-102 werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-116).

Für die Gesamtpopulation der Studie VX08-770-103 liegen für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20, Tabelle 4-82).

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

Für Studie VX08-770-102 sind die Ergebnisse der Interaktionstests zur Detaildarstellung SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in der Tabelle 4-116 dargestellt.

Tabelle 4-117: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 48 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT– (Studie VX08-770-102)

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Studie VX08-770-102	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,9167
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4423
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3741
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2071
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,9167
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4423
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,3741
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2071
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, 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 (RR < 0,05) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20; [48]) 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 der Studien VX08-770-102 [70]</p>	

Für Studie VX08-770-102 werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-113).

Für die Gesamtpopulation der Studie VX08-770-103 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 4.3.1.3.20, Tabelle 4-84).

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

Für die Gesamtpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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 4.3.1.3.20, Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86).

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 Studie VX08-770-102 sind die Ergebnisse der Interaktionstests zur Detaildarstellung UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in der Tabelle 4-118 dargestellt.

Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 48 Wochen, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT– (Studie VX08-770-102)

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX08-770-102	
Untersuchungen (SOC)	
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,6025
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5710
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8539
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6218
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1577

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5710
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8539
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	0,6218
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1577
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	
Schwindelgefühl (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6435
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	
Ausschlag (PT)	
Alter zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)	0,5579
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5723
geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien)	k. A.
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5812
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, 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 (RR < 0,05) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20; [48]) 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 der Studien VX08-770-102 [70]</p>	

Für Studie VX08-770-102 werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-113).

Für die Gesamtpopulation der Studie VX08-770-103 liegen für UE, 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 4.3.1.3.20, Tabelle 4-88).

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

Zu UE, die zum Therapieabbruch führten, werden auf SOC/PT-Ebene keine Subgruppenanalysen dargestellt, da die Darstellung für die Gesamtpopulation nur deskriptiv erfolgte und es auf SOC-Ebene maximal ein Ereignis pro Studienarm gab (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20).

4.3.1.3.22 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 beiden klinischen Phase-III-Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 wurden entworfen und durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit CF aufzuzeigen, die mindestens auf einem Allel die G551D-Mutation im CFTR-Gen tragen. In Studie VX08-770-102 wurden Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren eingeschlossen, in Studie VX08-770-103 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren. Die Placebo-kontrollierte Behandlungsphase bestand in der Einnahme von 150 mg Ivacaftor oder Placebo zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen, an die sich eine Erweiterungsphase bis Woche 48 mit demselben Dosierungsregime anschloss. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte ist für Studie VX08-770-102 in Tabelle 4-119 und für Studie VX08-770-103 in Tabelle 4-120 aufgeführt.

Tabelle 4-119: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-102)

Endpunkt	Effekt	
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse
Morbidität		
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,85 [8,20; 13,50], p< 0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,34 [0,98; 1,70], p< 0,0001
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	17,33 [12,86; 21,81], p< 0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,27 [0,91; 1,63], p< 0,0001
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen		
absolute Verbesserung		
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,26 [2,01; 5,29], p< 0,0001
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	4,27 [2,23; 8,17], p< 0,0001
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	6,25 [2,58; 15,14], p< 0,0001

Endpunkt	Effekt
Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,98 [0,54; 1,42], p< 0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,73 [0,39; 1,07], p< 0,0001
Veränderung des BMI (z-Score) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,36 [0,01; 0,70], p=0,042
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,70 [0,01; 1,39], p=0,049
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	Jegliche pulmonale Exazerbation RR [95 %-KI], p-Wert 0,61 [0,43; 0,87], p=0,007
	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation RR [95 %-KI], p-Wert 0,47 [0,25; 0,89], p=0,020
	i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation RR [95 %-KI], p-Wert 0,53 [0,31; 0,91], p=0,022
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert 0,46 [0,28; 0,73], p=0,001
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert 0,34 [0,16; 0,70], p=0,004
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert 0,41 [0,22; 0,78], p=0,007
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen	Jegliche pulmonale Exazerbation Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert 0,43 [0,27; 0,68], p=0,0003
	Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert 0,64 [0,32; 1,26], p=0,195
	i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert 0,56 [0,29; 1,07], p=0,078
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -50,93 [-55,55; -46,32], p< 0,0001 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -3,76 [-4,32; -3,19], p< 0,0001
Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,96 [-0,23; 8,14], p=0,064
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,02; 0,65], p=0,065

Endpunkt	Effekt		
Lebensqualität			
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,73 [-24,46; 49,92], p=0,391	
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,66 [-0,80; 2,12], p=0,318	
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	8,60 [5,32; 11,87], p< 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,84 [0,50; 1,17], p< 0,0001	
	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	2,29 [1,42; 3,69], p=0,001	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]	Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	23,74 [-25,21; 72,70], p=0,250
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,88 [-0,62; 2,34], p=0,208
	Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,25 [-17,36; 41,87], p=0,319
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,82 [-0,66; 2,31], p=0,228
	Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	20,37 [-7,20; 47,94], p=0,111
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,39 [-0,22; 3,00], p=0,080
	Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	28,39 [0,30; 56,49], p=0,049
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,85 [0,10; 3,60], p=0,041
	Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	35,48 [2,21; 68,75], p=0,042
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,12; 3,64], p=0,039
	Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	16,47 [-9,81; 42,74], p=0,157
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,16 [-0,39; 2,71], p=0,121
	Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,03 [-42,66; 44,72], p=0,951
		Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,05 [-1,36; 1,46], p=0,939

Endpunkt	Effekt	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	33,20 [-29,94; 96,33], p=0,218
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,92 [-0,58; 2,42], p=0,190
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,06 [-16,62; 22,75], p=0,681
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,28 [-1,14; 1,70], p=0,657
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	15,49 [-27,38; 58,36], p=0,371
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,63 [-0,82; 2,09], p=0,337
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,44 [1,33; 7,55], p=0,006
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,42 [0,10; 0,75], p=0,011
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-0,58 [-3,10; 1,94], p=0,651
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,07 [-0,40; 0,27], p=0,691
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,45 [1,97; 8,94], p=0,002
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,50 [0,17; 0,84], p=0,004
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,12 [-0,38; 4,63], p=0,096
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,27 [-0,05; 0,60], p=0,098
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,25 [1,51; 6,99], p=0,003
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,49 [0,16; 0,81], p=0,004
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,70 [-0,38; 5,77], p=0,086
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,27 [-0,06; 0,59], p=0,107

Endpunkt	Effekt	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,34 [1,23; 5,44], p=0,002
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,50 [0,17; 0,83], p=0,003
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,31 [0,12; 6,50], p=0,042
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,01; 0,64], p=0,054
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,57 [4,41; 10,73], p< 0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,75 [0,41; 1,10], p< 0,0001
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,28 [-0,08; 10,63], p=0,053
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,01; 0,66], p=0,058
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,48 [-2,29; 3,25], p=0,732
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,06 [-0,27; 0,38], p=0,729
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,99 [0,97; 1,01], p=0,332
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,57 [0,36; 0,90], p=0,014
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen:		
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,93 [0,79; 1,09], p=0,341
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,06 [0,58; 1,92], p=0,856
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,17; 20,32], p=0,598
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	0,24 [0,03; 2,06], p=0,153
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studien- medikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,11 [0,79; 1,55], p=0,560

Endpunkt	Effekt
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen ^b UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind:	
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,26 [0,07; 0,88], p=0,019
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,64 [0,47; 0,87], p=0,003
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,64 [0,47; 0,87], p=0,003
Schwindelgefühl (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 9,40 [1,23; 71,72], p=0,007
Ausschlag (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 2,82 [0,95; 8,37], p=0,049
SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,40 [0,21; 0,75], p=0,003
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,40 [0,21; 0,75], p=0,003
Schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert keine statistisch signifikanten Ergebnisse
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,26 [0,07; 0,88], p=0,019
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,64 [0,47; 0,87], p=0,003
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 0,64 [0,47; 0,87], p=0,003
Schwindelgefühl (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 9,40 [1,23; 71,72], p=0,007
Ausschlag (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert 2,82 [0,95; 8,37], p=0,049
a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten. 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 4.3.1.3.20 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert	

Tabelle 4-120: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-103)

Endpunkt	Effekt	
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse
Morbidität		
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	11,11 [4,40; 17,81], p=0,002
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,95 [0,34; 1,55], p=0,003
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	14,40 [5,86; 22,94], p=0,001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,96 [0,36; 1,57], p=0,003
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen		
absolute Verbesserung		
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [1,07; 7,42], p=0,037
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,10 [1,05; 9,15], p=0,041
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	5,83 [1,33; 25,49], p=0,020
Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,28 [0,67; 1,88], p=0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,21 [0,59; 1,84], p=0,0003
Veränderung des BMI (z-Score) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,54 [0,32; 0,76], p< 0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,41 [0,77; 2,06], p< 0,0001
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen		
	Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569

Endpunkt	Effekt	
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	1,81 [0,51; 6,42], p=0,357
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen		
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	1,90 [0,53; 6,79], p=0,314
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	2,03 [0,18; 22,72], p=0,559
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	2,03 [0,18; 22,72], p=0,559
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-54,54 [-63,10; -45,97], p< 0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-3,85 [-4,89; -2,82], p< 0,0001
Lebensqualität		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/ Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,88 [-0,44; 10,20], p=0,071
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,51 [-0,06; 1,07], p=0,077
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,06 [-1,64; 11,76], p=0,135
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,43 [-0,13; 0,99], p=0,128
	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	1,65 [0,75; 3,61], p=0,204
Veränderung der Punktzahl in den nicht- respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/ Erziehungsberechtigte]		
	Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,14 [-0,43; 0,70], p=0,629

Endpunkt	Effekt	
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,69 [-0,79; 10,18], p=0,092
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,47 [-0,09; 1,04], p=0,099
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-2,24 [-6,27; 1,79], p=0,268
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,32 [-0,89; 0,24], p=0,256
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,61 [0,76; 12,46], p=0,028
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,65 [0,08; 1,23], p=0,027
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,69 [-5,43; 8,81], p=0,635
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,13 [-0,43; 0,69], p=0,648
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,99 [-5,29; 9,26], p=0,586
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,15 [-0,41; 0,72], p=0,583
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,85 [-5,09; 6,78], p=0,775
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,08 [-0,48; 0,64], p=0,767
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	15,58 [5,85; 25,31], p=0,002
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,94 [0,35; 1,53], p=0,003
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,56 [-0,55; 7,67], p=0,088
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,50 [-0,07; 1,07], p=0,083
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,60 [-3,10; 10,30], p=0,285
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,31 [-0,26; 0,87], p=0,280
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,44 [-8,52; 1,65], p=0,180
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,35 [-0,92; 0,21], p=0,213

Endpunkt	Effekt	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,24 [-3,00; 3,50], p=0,8789
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,034 [-0,52; 0,60], p=0,893
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,07 [-2,26; 8,39], p=0,253
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,24; 0,88], p=0,259
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,71 [-1,57; 6,99], p=0,209
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,34 [-0,23; 0,90], p=0,238
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,65 [-2,18; 7,45], p=0,275
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,31 [-0,26; 0,87], p=0,278
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,16 [-6,95; 7,27], p=0,964
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,01 [-0,55; 0,58], p=0,964
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,58 [-4,59; 11,76], p=0,382
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,26 [-0,30; 0,82], p=0,361
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	1,04 [0,96; 1,12], p=0,317
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,83 [0,29; 2,39], p=0,737
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen:		
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,91 [0,67; 1,22], p=0,515
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,80 [0,24; 2,65], p=0,717
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,67 [0,71; 3,91], p=0,234

Endpunkt	Effekt	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen ^b UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind:	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
Schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
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
a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten. 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 4.3.1.3.20 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen zeigt sich somit zusammengefasst bei folgenden Endpunkten:

1. Bei Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie von 12 Jahren und älter führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV₁%) im Vergleich zur alleinigen BSC. FEV₁% ist ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF, sowie einer der wichtigsten Morbiditätsparameter, der im klinischen Alltag zur Verlaufskontrolle genutzt wird und Grundlage von Therapieentscheidungen darstellt.
2. Der BMI und der altersabhängige z-Score des BMI werden signifikant verbessert. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen zeigt dies ein verbessertes Wachstum und eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen. Das Risiko pulmonaler Exazerbationen, eines der schwerwiegendsten Symptome der CF, wird durch die Behandlung mit Ivacaftor signifikant reduziert (bei Patienten > 11 Jahre).
3. Die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten aufgrund von Exazerbationen wird signifikant reduziert (bei Patienten > 11 Jahre).
4. Die Häufigkeit und Dauer von Behandlungen mit i. v. Antibiotika aufgrund von Exazerbationen wird signifikant reduziert (bei Patienten > 11 Jahre).
5. Die Chloridkonzentration im Schweiß reduziert sich bei einer Behandlung mit Ivacaftor statistisch signifikant und verdeutlicht somit, dass die Leitfähigkeit der Chloridkanäle klinisch relevant verbessert wird.

6. Die Lebensqualität, insbesondere in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R wird signifikant verbessert (bei Patienten > 11 Jahre; CFQ-R Versionen „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“ - gepoolt), in keiner der weiteren Domänen verschlechtert sich die Lebensqualität unter der Therapie mit Ivacaftor.
7. Die Gesamtrate der SUE war in der Ivacaftorgruppe gegenüber der Placebogruppe nahezu halbiert.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 ergab der Interaktionstest für einige Endpunkte Belege für eine mögliche Effektmodifikation für verschiedene Merkmale (siehe Abschnitt 4.3.1.3.21). Die Effekte lassen sich jedoch 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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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 4-121: 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 4-122: 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 4-123: 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 4-124: 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 4-125: 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 4.3.1.3.20.

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 4-126: 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 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

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 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – 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 4.3.1.3.20.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

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*

Nicht zutreffend

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 4-129: 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 4.3.1.3.20.**

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 den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um zwei RCT, eine bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren (Studie VX08-770-103), die zweite bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren (Studie VX08-770-102). Da sowohl die Patienten unter aktiver Therapie mit Ivacaftor als auch diejenigen, die Placebo erhielten, weiterhin ihre jeweilige BSC einnahmen, bestand im Vergleich zwischen Ivacaftor und Placebo gleichzeitig auch ein direkter Vergleich zwischen Ivacaftor + BSC gegenüber BSC alleine.

In Anbetracht der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten als groß zu betrachten. Die Qualität beider Studien ist hoch, Sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotential ist niedrig, und die Ergebnissicherheit somit als hoch zu betrachten.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Als Endpunkte wurden patientenrelevante Ereignisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen, deren Validität als hoch einzustufen ist. Dazu gehörte die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen, speziell solcher Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führten bzw. die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten. Weitere patientenrelevante Parameter waren die Veränderung des Körpergewichts (als BMI bzw. altersabhängigen z-Score des Körpergewichts) sowie die Beurteilung der Lebensqualität.

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

Darüber hinaus wurde die Veränderung der FEV₁% untersucht, die als Surrogat für die Mortalität in dieser Patientenpopulation etabliert ist (siehe Abschnitt 4.5.4).

Evidenzstufe

Die Evidenzstufe für die aus diesen beiden Studien abgeleiteten Aussagen ist insgesamt mit Evidenzgrad 1b einzustufen.

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 Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 eingeschätzt, bevor durch die Gesamtschau dieser Einschätzung auf Endpunktebene das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt bestimmt wird.

Tabelle 4-130: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-102)

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
Morbidität			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	10,85 [8,20; 13,50], p< 0,0001 1,34 [0,98; 1,70], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	17,33 [12,86; 21,81], p< 0,0001 1,27 [0,91; 1,63], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen			
absolute Verbesserung:			
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,26 [2,01; 5,29], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	4,27 [2,23; 8,17], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	6,25 [2,58; 15,14], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,98 [0,54; 1,42], p< 0,0001 0,73 [0,39; 1,07], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (z-Score) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,36 [0,01; 0,70], p=0,042 0,70 [0,01; 1,39], p=0,049	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,61 [0,43; 0,87], p=0,007	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,47 [0,25; 0,89], p=0,020	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,53 [0,31; 0,91], p=0,022	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,46 [0,28; 0,73], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,34 [0,16; 0,70], p=0,004	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungs- pflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,41 [0,22; 0,78], p=0,007	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,43 [0,27; 0,68], p=0,0003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,32; 1,26], p=0,195	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,56 [0,29; 1,07], p=0,078	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-50,93 [-55,55; -46,32], p< 0,0001 -3,76 [-4,32; -3,19], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	3,96 [-0,23; 8,14], p=0,064 0,31 [-0,02; 0,65], p=0,065	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Lebensqualität			
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungs- berechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	12,73 [-24,46; 49,92], p=0,391 0,66 [-0,80; 2,12], p=0,318	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	8,60 [5,32; 11,87], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,84 [0,50; 1,17], p< 0,0001	
	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	2,29 [1,42; 3,69], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/ Erziehungsberechtigte]			
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	23,74 [-25,21; 72,70], p=0,250	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,88 [-0,62; 2,34], p=0,208	
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,25 [-17,36; 41,87], p=0,319	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,82 [-0,66; 2,31], p=0,228	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	20,37 [-7,20; 47,94], p=0,111	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,39 [-0,22; 3,00], p=0,080	
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	28,39 [0,30; 56,49], p=0,049	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,85 [0,10; 3,60], p=0,041	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	35,48 [2,21; 68,75], p=0,042	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,12; 3,64], p=0,039	
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	16,47 [-9,81; 42,74], p=0,157	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,16 [-0,39; 2,71], p=0,121	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	1,03 [-42,66; 44,72], p=0,951	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,05 [-1,36; 1,46], p=0,939	

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	33,20 [-29,94; 96,33], p=0,218	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,92 [-0,58; 2,42], p=0,190	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,06 [-16,62; 22,75], p=0,681	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,28 [-1,14; 1,70], p=0,657	
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	15,49 [-27,38; 58,36], p=0,371	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,63 [-0,82; 2,09], p=0,337	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 12-13 Jahre] und [Jugendliche oder Erwachsene] - gepoolt			
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,44 [1,33; 7,55], p=0,006	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,42 [0,10; 0,75], p=0,011	
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-0,58 [-3,10; 1,94], p=0,651	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,07 [-0,40; 0,27], p=0,691	
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,45 [1,97; 8,94], p=0,002	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,50 [0,17; 0,84], p=0,004	
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,12 [-0,38; 4,63], p=0,096	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,27 [-0,05; 0,60], p=0,098	
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,25 [1,51; 6,99], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,49 [0,16; 0,81], p=0,004	

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,70 [-0,38; 5,77], p=0,086	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,27 [-0,06; 0,59], p=0,107	
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,34 [1,23; 5,44], p=0,002	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,50 [0,17; 0,83], p=0,003	
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,31 [0,12; 6,50], p=0,042	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,01; 0,64], p=0,054	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	7,57 [4,41; 10,73], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,75 [0,41; 1,10], p< 0,0001	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,28 [-0,08; 10,63], p=0,053	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,01; 0,66], p=0,058	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,48 [-2,29; 3,25], p=0,732	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,06 [-0,27; 0,38], p=0,729	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,99 [0,97; 1,01], p=0,332	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,57 [0,36; 0,90], p=0,014	Hinweis auf geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen:			
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,93 [0,79; 1,09], p=0,341	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,06 [0,58; 1,92], p=0,856	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,88 [0,17; 20,32], p=0,598	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert 0,24 [0,03; 2,06], p=0,153	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert 1,11 [0,79; 1,55], p=0,560	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
<p>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen^b</p> <p>UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind:</p> <p>Lungenfunktion erniedrigt (PT)</p> <p>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)</p> <p>Zystische Fibrose der Lunge (PT)</p> <p>Schwindelgefühl (PT)</p> <p>Ausschlag (PT)</p>	<p>RR [95 %-KI], p-Wert 0,26 [0,07; 0,88], p=0,019</p> <p>RR [95 %-KI], p-Wert 0,64 [0,47; 0,87], p=0,003</p> <p>RR [95 %-KI], p-Wert 0,64 [0,47; 0,87], p=0,003</p> <p>RR [95 %-KI], p-Wert 9,40 [1,23; 71,72], p=0,007</p> <p>RR [95 %-KI], p-Wert 2,82 [0,95; 8,37], p=0,049</p>	<p>Hinweis auf geringeren Schaden</p> <p>Hinweis auf geringeren Schaden</p> <p>Hinweis auf geringeren Schaden</p> <p>Hinweis auf höheren Schaden</p> <p>Hinweis auf höheren Schaden</p>
<p>SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</p> <p>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)</p> <p>Zystische Fibrose der Lunge (PT)</p>	<p>RR [95 %-KI], p-Wert 0,40 [0,21; 0,75], p=0,003</p> <p>RR [95 %-KI], p-Wert 0,40 [0,21; 0,75], p=0,003</p>	<p>Hinweis auf geringeren Schaden</p> <p>Hinweis auf geringeren Schaden</p>
Schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind			
Lungenfunktion erniedrigt (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,26 [0,07; 0,88], p=0,019	Hinweis auf geringeren Schaden
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Zystische Fibrose der Lunge (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,64 [0,47; 0,87], p=0,003	Hinweis auf geringeren Schaden
Schwindelgefühl (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	9,40 [1,23; 71,72], p=0,007	Hinweis auf höheren Schaden
Ausschlag (PT)	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [0,95; 8,37], p=0,049	Hinweis auf höheren Schaden
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von ≥ 4 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 4.3.1.3.20 präsentiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-131: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt (Studie VX08-770-103)

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
Morbidität			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	11,11 [4,40; 17,81], p=0,002 0,95 [0,34; 1,55], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	14,40 [5,86; 22,94], p=0,001 0,96 [0,36; 1,57], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen absolute Verbesserung:			
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,82 [1,07; 7,42], p=0,037	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,10 [1,05; 9,15], p=0,041	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	5,83 [1,33; 25,49], p=0,020	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	1,28 [0,67; 1,88], p=0,0001 1,21 [0,59; 1,84], p=0,0003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (z-Score) über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,54 [0,32; 0,76], p< 0,0001 1,41 [0,77; 2,06], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,63 [0,55; 4,79], p=0,375	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	1,98 [0,18; 21,66], p=0,569	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	1,81 [0,51; 6,42], p=0,357	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 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 48 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	1,90 [0,53; 6,79], p=0,314	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	2,03 [0,18; 22,72], p=0,559	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	2,03 [0,18; 22,72], p=0,559	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-54,54 [-63,10; -45,97], p< 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-3,85 [-4,89; -2,82], p< 0,0001	
Lebensqualität			
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/ Erziehungsberechtigte]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	4,88 [-0,44; 10,20], p=0,071	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,51 [-0,06; 1,07], p=0,077	
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,06 [-1,64; 11,76], p=0,135	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,43 [-0,13; 0,99], p=0,128	
	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	1,65 [0,75; 3,61], p=0,204	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Eltern/Erziehungsberechtigte]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,22 [-3,88; 6,32], p=0,633 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,14 [-0,43; 0,70], p=0,629	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 4,69 [-0,79; 10,18], p=0,092 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,47 [-0,09; 1,04], p=0,099	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -2,24 [-6,27; 1,79], p=0,268 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,32 [-0,89; 0,24], p=0,256	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 6,61 [0,76; 12,46], p=0,028 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,65 [0,08; 1,23], p=0,027	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,69 [-5,43; 8,81], p=0,635 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,13 [-0,43; 0,69], p=0,648	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 1,99 [-5,29; 9,26], p=0,586 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,15 [-0,41; 0,72], p=0,583	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,85 [-5,09; 6,78], p=0,775 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,08 [-0,48; 0,64], p=0,767	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 15,58 [5,85; 25,31], p=0,002 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,94 [0,35; 1,53], p=0,003	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,56 [-0,55; 7,67], p=0,088 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,50 [-0,07; 1,07], p=0,083	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Schule	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,60 [-3,10; 10,30], p=0,285 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,26; 0,87], p=0,280	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen [Kinder 6-11 Jahre]		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert -3,44 [-8,52; 1,65], p=0,180 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert -0,35 [-0,92; 0,21], p=0,213	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,24 [-3,00; 3,50], p=0,8789 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,034 [-0,52; 0,60], p=0,893	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,07 [-2,26; 8,39], p=0,253 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,32 [-0,24; 0,88], p=0,259	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 2,71 [-1,57; 6,99], p=0,209 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,34 [-0,23; 0,90], p=0,238	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 2,65 [-2,18; 7,45], p=0,275 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,31 [-0,26; 0,87], p=0,278	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 0,16 [-6,95; 7,27], p=0,964 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,01 [-0,55; 0,58], p=0,964	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert 3,58 [-4,59; 11,76], p=0,382 Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,26 [-0,30; 0,82], p=0,361	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	1,04 [0,96; 1,12], p=0,317	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,83 [0,29; 2,39], p=0,737	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen:			
moderate UE (CTCAE \geq 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,91 [0,67; 1,22], p=0,515	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE \geq 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,80 [0,24; 2,65], p=0,717	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 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,67 [0,71; 3,91], p=0,234	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen ^b			
UE, die bei \geq 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind:	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren 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

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten. 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 4.3.1.3.20 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Unterstützend zu diesen Ergebnissen werden die Langzeitdaten der supportiven Rollover-Studie VX08-770-105 deskriptiv dargestellt (Tabelle 4-132) [14]. Die Daten der Studie VX08-770-105 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-132: Übersicht über die Ergebnisse der Studie VX08-770-105

Endpunkt	Effekt ^a	
	PLA/IVA ^b	IVA/IVA ^c
Mortalität^d		
Todesfälle über 96 Wochen ^e	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	1 (1,1) 1 (1,0)
Morbidität		
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 96	mittlere Änderung ± SD	9,82 ± 11,23 9,63 ± 11,16
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 96 Wochen		
absolute Verbesserung		
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	< 5 %: 30 (33,7) ≥ 5 %: 46 (51,7) unbekannt: 13 (14,6)
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	< 10 %: 44 (49,4) ≥ 10 %: 32 (36,0) unbekannt: 13 (14,6)
Veränderung des BMI [kg/m ²] (absolut) zu Woche 96	mittlere Änderung ± SD	1,27 ± 1,56 ^f 1,52 ± 2,16 ^g
Veränderung des BMI (z-Score) zu Woche 96 ^h	mittlere Änderung ± SD	0,37 ± 0,51 ⁱ 0,30 ± 0,59 ^j

Endpunkt	Effekt ^a		
	PLA/IVA ^b	IVA/IVA ^c	
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 96 Wochen ^e			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	34 (38,2)	54 (52,4)
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	15 (16,9)	21 (20,4)
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	21 (23,6)	31 (30,1)
Sicherheit/Verträglichkeit^e			
Anzahl der Patienten mit UE über 96 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	86 (96,6)	101 (98,1)
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 96 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	29 (32,6)	34 (33,0)
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 96 Wochen			
moderate UE (CTCAE \geq 2)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	75 (84,3)	81 (78,7)
schwere UE (CTCAE \geq 3)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	13 (14,6)	29 (28,2)
lebensbedrohliche UE (CTCAE \geq 4)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	1 (1,1)	1 (1,0)
Anzahl der Patienten mit UE über 96 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	2 (2,2)	1 (1,0)
Anzahl der Patienten mit UE über 96 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren ^k	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	26 (29,2)	32 (31,1)

Endpunkt	Effekt ^a	
	PLA/IVA ^b	IVA/IVA ^c
<p>Die Daten der Studie VX08-770-105 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>a: Es sind die Langzeitdaten der Studie VX08-770-105 von Patienten, die in der Studie VX08-770-102 oder VX08-770-103 eingeschlossen waren, dargestellt.</p> <p>b: Die Patienten (N=89) wurden in der Studie VX08-770-102 oder VX08-770-103 mit Placebo und in der Studie VX08-770-105 mit Ivacaftor behandelt. Baseline dieser Behandlungsgruppe ist die Baseline der Studie VX12-770-105, sodass die Behandlungsdauer 96 Wochen beträgt.</p> <p>c: Die Patienten (N=103) wurden sowohl in der Studie VX08-770-102 oder VX08-770-103 als auch in der Studie VX08-770-105 mit Ivacaftor behandelt. Baseline dieser Behandlungsgruppe ist die Baseline der Studie VX08-770-102 oder VX08-770-103, sodass die kumulative Behandlungsdauer 144 Wochen beträgt.</p> <p>d: Anteil der Patienten, die als Todesfälle in der Studie bis Woche 96 gemeldet wurden, wurden im Rahmen der UE erhoben.</p> <p>e: Für diesen Endpunkt sind für beide Behandlungsgruppen nur die Langzeitdaten der Studie VX12-770-105 dargestellt. Baseline ist die Baseline der Studie VX12-770-105, sodass die Behandlungsdauer für beide Behandlungsgruppen hier 96 Wochen beträgt.</p> <p>f: In diese Analyse konnten 76 Patienten (von 89 Patienten) eingeschlossen werden.</p> <p>g: In diese Analyse konnten 97 Patienten (von 103 Patienten) eingeschlossen werden.</p> <p>h: Für diesen Endpunkt sind nur die Langzeitdaten von Patienten, die zuvor in der VX08-770-103 eingeschlossen waren, dargestellt (N=48).</p> <p>i: In diese Analyse konnten 21 Patienten (von 22 Patienten) eingeschlossen werden.</p> <p>j: In diese Analyse konnten 25 Patienten (von 26 Patienten) eingeschlossen werden.</p> <p>k: Der Endpunkt umfasst alle UE, für die der Prüfarzt einen Zusammenhang oder einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation hergestellt hat.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX12-770-105 [14]</p>		

Bei der Rollover-Studie VX12-770-105 handelt es sich um eine multizentrische, Open-label Rollover-Studie der Phase III, die durchgeführt wurde, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Ivacaftor in Patienten mit CF im Alter von ≥ 6 Jahren, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen, nachzuweisen. Die Studie beinhaltet zwei Behandlungsarme, einen Ivacaftor-Arm mit Patienten, die zuvor mit Placebo (in der Studie VX08-770-102 oder VX08-770-103) behandelt worden waren, und einen Ivacaftor-Arm mit Patienten, die auch in der Studie VX08-770-102 oder VX08-770-103 mit Ivacaftor behandelt worden waren. Die Studiendauer betrug mindestens 96 Wochen (Tabelle 4-132).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 der patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, bezüglich der in den Tabelle 4-130 und Tabelle 4-131 gegebenen Einschätzung über das Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens kommentiert.

Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen

In den Studien, welche die Grundlage für dieses Nutzendossier bilden, wurde das FEV₁% als primärer Endpunkt zur Bestimmung der Lungenfunktion gewählt. Dieser Parameter fungiert als einer der Indikatoren für das Ausmaß der mit CF-assoziierten Lungenerkrankung und auch als Surrogatparameter für die Mortalität. Dies entspricht dem allgemeinen Konsens der Fachkreise sowie den Forderungen der EMA (siehe Abschnitt 4.5.4).

Die (absoluten) Veränderungen über die Studiendauer von 48 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 10,9% (Studie VX08-770-102) bzw. 11,1% (Studie VX08-770-103) 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 FEV₁% wird deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion in beiden Studien eine klinische Relevanz besitzt.

Die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vorher-Nachher-Vergleich zeigen weiterhin, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird. Daraus ergibt sich, dass bei längerer Behandlungsdauer der Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor vermutlich weiter ansteigt und damit eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten verbunden sein kann. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Da es sich bei Ivacaftor um die erste verfügbare Therapieoption handelt, die an der Fehlfunktion des CFTR-Proteins ansetzt und sich damit bedeutsam von der BSC unterscheidet, handelt es sich bei dem dargestellten Behandlungsunterschied bezüglich der Lungenfunktion um eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet

Die Langzeitdaten der Studie VX05-770-105 über 96 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen hinsichtlich der absoluten Änderung des FEV₁% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-132).

Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 48 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von ca. 17,3% (Studie VX08-770-102) bzw. 14,4% (Studie VX08-770-103) im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Zudem verdeutlicht das standardisierte Effektmaß Hedges' g die klinische Relevanz der dargestellten Ergebnisse.

Da die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vorher-Nachher-Vergleich zeigen, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird, ergibt sich unmittelbar, dass bei längerer Behandlungsdauer dieser Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten mit sich bringt. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

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

Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen

Die hier vorgenommenen, umfangreichen Analysen des Körpergewichts betreffen den BMI sowie den alters- und geschlechtsabhängigen z-Score des BMI. Die Normierung anhand der z-Scores war für Patienten bis 20 Jahren möglich (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.5). In beiden Zulassungsstudien zeigte sich im Vergleich zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und BSC ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied: Der BMI war bei den Patienten unter Ivacaftor nach 48 Wochen deutlich höher als unter BSC (0,98 kg/m² bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie 1,28 kg/m² bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren; p< 0,001 jeweils). Dabei waren die z-Scores des BMI unter den Patienten in den Ivacaftorgruppen zu Woche 48 normalisiert, während die z-Scores des BMI unter den lediglich mit BSC behandelten Patienten in den meisten Fällen negativ waren.

Gemäß der Ernährungsrichtlinien für Patienten mit CF sind diese ausgeprägten Unterschiede der Wachstumsraten zugunsten von Ivacaftor sowie die Beständigkeit der nach Alter adjustierten Parameter für den Ernährungs- und Entwicklungszustand über die 50. Perzentile hinaus klinisch wertvolle Ergebnisse [74]. Da es sich bei den z-Scores um Größen handelt, die an die normalen Wachstumsverhältnisse der Gesamtbevölkerung angepasst sind, weisen die Verbesserungen unter Ivacaftor einen für Kinder normaleren Ernährungszustand aus, der zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann.

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

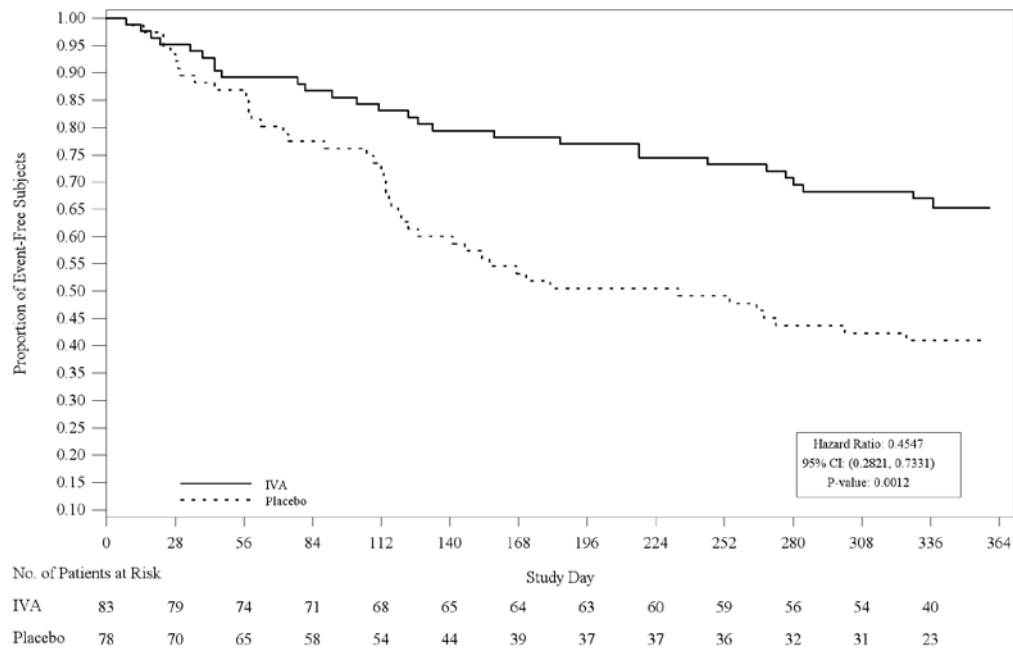
Die Langzeitdaten der Studie VX05-770-105 über 96 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen hinsichtlich der absoluten Veränderung des BMI einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-132).

Morbidität: Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen

Bei Patienten mit CF stellen pulmonale Exazerbationen diejenigen Symptome dar, die mit den schwerwiegenden Konsequenzen für die Patienten verbunden sind und als Hauptursache für die mit CF-assoziierten Mortalität und Lungenschäden verantwortlich ist [26]. Die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe sind für eine Vielzahl von Patienten nicht reversibel [75]. Das Auftreten pulmonaler Exazerbationen erfordert häufig das Ergreifen aggressiver Maßnahmen, wie beispielsweise die Gabe intravenöser Antibiotika und/oder die Einweisung ins Krankenhaus. Rezidivierende pulmonale Exazerbationen sind mit einer erhöhten Mortalität gekoppelt [26]. Die Verringerung der Frequenz pulmonaler Exazerbationen ist als Morbiditätsparameter direkt patientenrelevant.

In der vorliegenden Studie VX08-770-102 (Patientenpopulation im Alter von ≥ 12 Jahren) hatten unter Ivacaftor zu Woche 48 statistisch signifikant weniger Patienten eine pulmonale Exazerbation, eine Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation oder eine mit i. v. Antibiotika behandlungsbedürftige Exazerbation als unter Placebo (p=0,007).

Zudem wurde die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in den Zulassungsstudien quantifiziert. In Studie VX08-770-102 betrug das HR für eine pulmonale Exazerbation zwischen der Ivacaftor- und der Placebogruppe nach 48 Wochen 0,46 (entspricht einer 50-60 %-igen Reduktion), (siehe Abbildung 4-9). Dieser Risikoreduktion war signifikant ($p < 0,001$) und spiegelt sich in einer ereignisfreien Rate von 66,3 % in der Ivacaftorgruppe im Vergleich zu nur 43,6 % in der Placebogruppe wider.



Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX08-770-102 [70]

Abbildung 4-9: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen für Studie VX08-770-102

Des Weiteren reduzierte sich unter Ivacaftor auch die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen statistisch signifikant ($p=0,0003$). Zudem wurden unter Ivacaftor auch die Risiken für eine Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation und für eine mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation in Studie VX08-770-102 statistisch signifikant reduziert ($p=0,004$ und $p=0,007$). Ivacaftor verringert auch die Dauer von Hospitalisierungen und die Notwendigkeit der Gabe i. v. Antibiotika und die damit bestehende Patientenbelastung.

Daher besteht eine bisher nicht erreichte, ausgeprägte, signifikante und nachhaltige Verringerung der Rate schwerwiegender CF-Symptome in Form pulmonaler Exazerbationen insgesamt sowie derjenigen, die zu Hospitalisierungen führten und derjenigen, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten. Diese trat zugunsten von Ivacaftor bei Kindern im Alter ab 12 Jahren und Erwachsenen auf.

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

Die Langzeitdaten der Studie VX08-770-105 über 96 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen im Vergleich zu den Daten der Studie VX08-770-102, dass die Exazerbationsraten für Patienten, die zuvor mit Placebo behandelt wurden (PLA/IVA) stets niedriger sind. Diese Patienten (PLA/IVA) zeigen unter der nachfolgenden Ivacaftor-Behandlung somit weniger pulmonalen Exazerbationen als unter der Placebo-Behandlung davor. Für Patienten, die sowohl in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 als auch in der Langzeitstudie VX08-770105 Ivacaftor erhielten, waren die Exazerbationsraten über 96 Wochen höher als in den Primärstudien, wobei hier auf die längere Expositionsdauer in der Langzeitstudie hingewiesen sei (Tabelle 4-132).

Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen

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 erhöhte Konzentration von Chloridionen im Schweiß auf als Gesunde. Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen.

Im Rahmen der beschriebenen Studien führte die Behandlung mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß. Der Behandlungsunterschied zwischen der Ivacaftor- und der Placebogruppe betrug in Studie VX08-770-102 an den Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren nach 48 Wochen -50,93 mmol/l zugunsten von Ivacaftor.

Auch für die Kinder zwischen 6 und 11 Jahren in Studie VX08-770-103 bestand eine Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß zugunsten der Ivacaftorgruppe: im Mittel um -54,54 mmol/l nach 48 Wochen. In allen Fällen handelte es sich zwischen den Behandlungsarmen um signifikante Behandlungsunterschiede ($p < 0,0001$).

Ivacaftor ist die erste pharmakologische Therapieoption, die eine Modulation der Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins ermöglicht. Daher handelt es sich bei der beobachteten Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß um eine bisher nicht erreichte Verbesserung der CFTR-Kanäle.

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

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen

Als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den beschriebenen Studien der Fragebogen CFQ-R herangezogen, den die Patienten selbst oder mit Unterstützung durch den Prüfarzt, die Eltern oder Erziehungsberechtigten 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 behandelten Patienten wurde zuvor unabhängig als MCID ermittelt. Diese wurde nach 48 Wochen in beiden Studien erreicht und war in Studie VX08-770-102 statistisch signifikant ($p=0,001$).

Der Behandlungsunterschied betrug unter den Patienten im Alter von 12 Jahren oder mehr für die gepoolte Version „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“ sogar über acht Punkte und war zu Woche 48 statistisch signifikant ($p < 0,0001$) und klinisch relevant.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen

Auch in weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (darunter körperliches Wohlbefinden, Vitalität, soziale Einschränkungen, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektiver Gesundheitszustand) erzielte die Behandlung mit Ivacaftor bei den Patienten ≥ 12 Jahre signifikante Verbesserungen im Vergleich zur BSC. Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung liegt zudem eine belegte klinische Relevanz vor. (Für die CFQ-R Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ waren die Domänen Körperbild und Essstörungen statistisch signifikant).

Für die CFQ-R Version „Eltern/Erziehungsberechtigte“ von Kindern im Alter zwischen 6-11 Jahren (Studie VX08-770-103) wurden in den Domänen Körperbild ($p=0,028$) und Gewichtsprobleme ($p=0,002$) ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor erzielt. Es liegt für die Domäne Gewichtsprobleme zudem eine belegte klinische Relevanz vor.

Es ist hervorzuheben, dass die Ergebnisse zeigen wie durch die Therapie mit Ivacaftor sehr unterschiedliche, wesentliche Dimensionen positiv beeinflusst werden. Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet.

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen

Ein außerordentlicher Vorzug der Behandlung mit Ivacaftor zeigte sich bei der Inzidenz von SUE: Unter den Patienten ab 12 Jahren traten diese während der Therapie mit Ivacaftor innerhalb der 48 Behandlungswochen bei lediglich 20 Patienten (24,1 %) auf. Im Vergleich dazu erlitten 33 Patienten (42,3 %) in der Placebogruppe mindestens ein SUE. Im direkten Gruppenvergleich zeigten sich unter Ivacaftor statistisch signifikant weniger SUE ($p=0,014$).

Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen

Für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, wurde für Patienten ab 12 Jahren unter Ivacaftor statistisch signifikant weniger UE im PT „Lungenfunktion erniedrigt“ gemeldet. Des Weiteren traten unter Ivacaftor weniger UE in der SOC „kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ auf, wobei insbesondere für den dazugehörigen PT „Zystische Fibrose der Lunge“ weniger UE gemeldet wurden. Diese Ergebnisse waren ebenfalls statistisch signifikant. Für die PTs „Schwindelgefühl“ und „Ausschlag“ wurden unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant mehr UE gemeldet. Die beschriebenen Ergebnisse waren auch bei der Detaildarstellung für UE, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, statistisch signifikant. Keines der gemeldeten UE der PT „Schwindelgefühl“ und „Ausschlag“ wurde in der Studie VX08-770-102 als SUE eingestuft und führte bei keinem Patienten zum Therapieabbruch [5, 18]. Dies kann auch anhand der Ergebnisse der Detaildarstellung für SUE bzw. schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, bestätigt werden, da hier keine statistisch signifikanten Ergebnisse zuungunsten für Ivacaftor für die genannten PT auftraten (siehe Tabelle 4-83 und Tabelle 4-85).

Für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, waren die Ergebnisse für die SOC „kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor. Auch hier waren die gemeldeten UE für das dazugehörigen PT „Zystische Fibrose der Lunge“ statistisch signifikant weniger.

In der Gesamtschau stimmen die Sicherheitsdaten der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ivacaftor überein [3], sodass bei einer Behandlung mit Ivacaftor nicht von einem erhöhten Schadenspotenzial ausgegangen wird.

Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vor, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX05-770-105 über 96 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, verdeutlichen das gute Sicherheitsprofil von Ivacaftor bei einer Langzeitbehandlung (Tabelle 4-132).

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden. Hierbei ist positiv hervorzuheben, dass bei der Behandlung mit Ivacaftor also auch in Studie VX08-770-103 keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwerere Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens

- Bei Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie von 12 Jahren und älter führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV₁%) im Vergleich zur alleinigen BSC. FEV₁% ist ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF und ein zentraler Morbiditätsparameter dessen Veränderung im klinischen Alltag für Therapieentscheidungen relevant ist.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Verbesserungen bezüglich des altersentsprechenden BMI gegenüber der alleinigen BSC und zeigt somit bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen im Vergleich zur alleinigen BSC.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen, im Vergleich zur alleinigen BSC.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden müssen, im Vergleich zur alleinigen BSC.
- 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 bei Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R-Fragebogen (gepoolte Version „Kinder 12-13 Jahre“ und „Jugendliche oder Erwachsene“) gegenüber der alleinigen BSC.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren zu qualitativen Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R-Fragebogen gegenüber der alleinigen BSC.
- Auch in weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielte die Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten zwischen 6-11 Jahren und ≥ 12 Jahre signifikante Verbesserungen im Vergleich zur BSC.
- Die Therapie mit Ivacaftor bewirkt eine deutlich geringere Inzidenz von SUE.

- Eine Open-label Erweiterungsstudie (VX08-770-105) zeigt, dass die erheblichen Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte für die Patienten im Alter von 6-11 Jahren und ≥ 12 Jahren mindestens bis zu 96 Wochen anhalten.

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

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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 erheblichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Fast alle in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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 den Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: 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 die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen ^a	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.
<p>a: Die Zielpopulation wird durch die Studienpopulationen der Studie VX08-770-102 und VX08-770-103 abgebildet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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. weitere 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

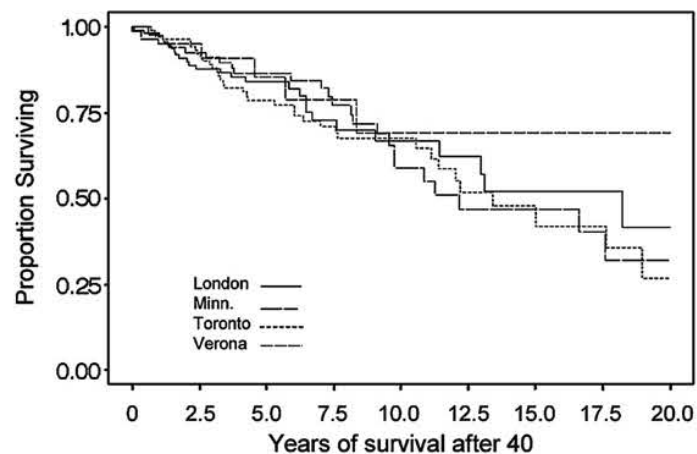
¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

FEV₁ 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 [76]. 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 (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren [77] und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4-10).



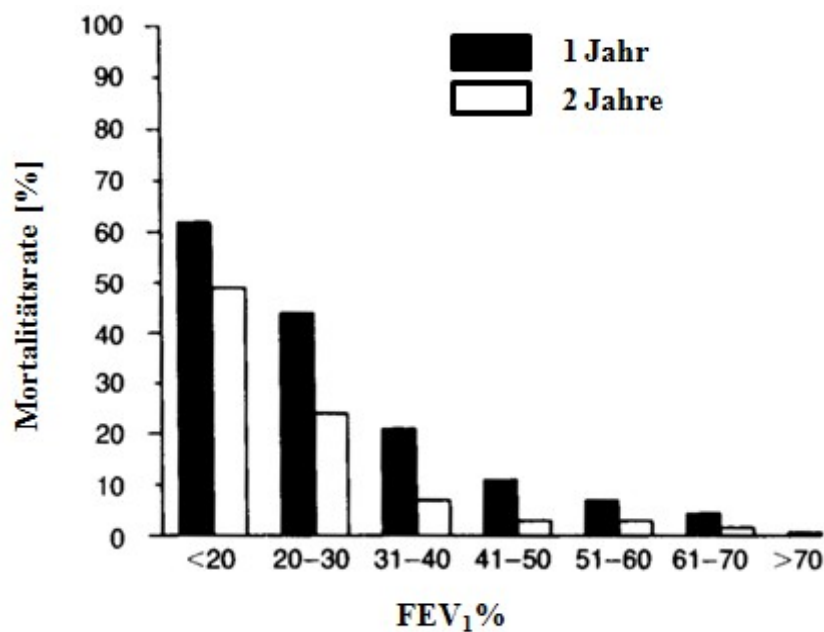
Quelle: [77]

Abbildung 4-10: 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 mutations-spezifisch 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 [78]. Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des FEV₁ als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben mit höchster Evidenz (Evidenzgrad A) etabliert [19]. Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [79]. Ebenso wird FEV₁ 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 [80]. Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV₁ im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV₁%) [19].

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde FEV₁% 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 [81]. Abbildung 4-11 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%.



Quelle: [81]

Abbildung 4-11: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom FEV₁%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV₁% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte HR für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV₁% betrug in dieser Studie 2,0 (95 %-KI: [1,9; 2,2], p < 0,001). Bei einem FEV₁ < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50 %-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden zwei Jahren vorhergesagt [81]. Eine weitere Untersuchung [82] berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p < 0,001) für eine Zunahme von 1 % des FEV₁%, welches einem HR von 1,8 für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV₁% entspricht.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV₁% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV₁% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte [83].

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 FEV₁% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität [71]. Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV₁%, welches einem HR von 1,5 für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV₁% entspricht. Weitere Untersuchungen [84, 85] zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV₁% und der Mortalität.

Vor diesem Hintergrund sei hier auf aktuelle Untersuchungen von Registerdaten zu Ivacaftor über 5 Jahre aus den USA und UK hingewiesen, die zeigen, dass die Therapie mit Ivacaftor mit signifikanten Überlebensvorteilen assoziiert ist [15].

Die allgemeine Akzeptanz des FEV₁% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wider. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt [19]. 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 FEV₁% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen [20].

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 4-134: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX08-770-102	[5]	[50-53]	[18, 58-62]	[70]
VX08-770-103	[6]	[54-57]	[61-64]	[7]

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/002494/0000. 2012.
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 2013.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0034/G. 2015.
5. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-102. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. 2011.
6. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-103. A Phase 3, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of VX-770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation.; 2012.
7. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen. Study VX08-770-103. 2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
9. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten (Stand: Januar 2019). 2019.
10. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel (Stand: Januar 2019). 2019.
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2019). 2019.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2019-B-073). 2019.

13. 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.
14. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Version 1.1: Protocol VX08-770-105. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects With Cystic Fibrosis.; 2013.
15. 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.
16. 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.
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
18. 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.
19. 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.
20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach § 8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
21. 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.
22. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
23. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013;22:205-16.
24. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62:360-7.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
32. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8:50-9.
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1998;4:326-31.
39. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4:378-86.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. ClinicalTrials.gov. NCT00909532 - Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation (STRIVE); 2013. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909532>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
51. E.U. Clinical Trials Register. EudraCT 2008-007416-15 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; 2009. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007416-15/results>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
52. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). EUCTR2008-007416-15-IE - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - STRIVE; 2015. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007416-15-IE>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
53. PharmNet.Bund. 2008-007416-15 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; 2019. Adresse: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
54. ClinicalTrials.gov. NCT00909727 - Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation (ENVISION); 2012. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909727>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
55. E.U. Clinical Trials Register. EudraCT 2008-007479-26 - A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; 2009. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007479-26/results>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
56. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). EUCTR2008-007479-26-IE - A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - ENVISION 2012. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007479-26-IE>. Aufgerufen am: 07.06.2019.

57. PharmNet.Bund. 2008-007479-26 - A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; 2019. Adresse: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
58. Flume PA, Wainwright CE, Elizabeth Tullis D, Rodriguez S, Niknian M, Higgins M, et al. Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2018;17(1):83-8.
59. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health and quality of life outcomes.* 2016;14:63.
60. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health and quality of life outcomes.* 2015;13:93.
61. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci.* 2016;61(1):198-207.
62. Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, Rodriguez S, Munck A, Ahrens R, et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(5):1-9.
63. 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).
64. 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.
65. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:637-42.
66. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.

67. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290:1749-56.
68. Elkins MR, Bye PT. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12:445-52.
69. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX06-770-101 - A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D. 2010.
70. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen. Study VX08-770-102. 2019.
71. 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.
72. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-102. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - chapter 14.3.2. 2011.
73. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-103. A Phase 3, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of VX-770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - chapter 14.3.2. 2012.
74. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56:746-50.
75. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17:1-6.
76. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1997;41:161-5.
77. 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.
78. 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.

79. 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.
80. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.06.2019	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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	121

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.06.2019
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor.mp.	550
2	Kalydeco.mp.	37
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	110
4	873054-44-5.rn.	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	527

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.06.2019
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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	1394

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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Other Terms]
Treffer	130

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	67

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR VX AND 770 OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	67

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	(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]
Treffer	29

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	Accurso F, Rowe SM, Durie PR, Konstan MW, Dunitz J, Hornick D, et al. Improvement in sweat chloride concentration by the CFTR potentiator VX-770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation [abstract]. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2009;44 Suppl 32(S 32):296.	Publikationstyp
2	Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Online Supplementary Appendix to 'Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation' [online]. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2010;363(21):1991.	Studiendauer
3	Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. <i>Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2014;13(2):139-47.	Studiendauer
4	Anonymous. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2019;104(1):75.	Publikationstyp
5	Edgeworth D, Keating D, Williams E, Clark D, Button B, Tierney A, et al. Exercise improvements in ivacaftor treated G551D cystic fibrosis patients are not solely related to FEV1 and sweat changes. <i>European Respiratory Journal</i> . 2015;46(SUPPL. 59).	Publikationstyp
6	Elborn S, Plant B, Konstan M, Aherns R, Rodriguez S, Munck A, et al. Lung function, weight, and sweat chloride responses in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor: A secondary analysis. <i>European Respiratory Journal</i> . 2013;42(SUPPL. 57).	Publikationstyp
7	Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV1 in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. <i>Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2017;16(1):41-4.	Endpunkte
8	Flume PA, Wainwright CE, Elizabeth Tullis D, Rodriguez S, Niknian M, Higgins M, et al. Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor. <i>Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2018;17(1):83-8.	Duplikat ^a

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
9	Harrison MJ, Murphy DM, Plant BJ. Ivacaftor in a G551D homozygote with cystic fibrosis. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2013;369(13):1280-2.	Publikationstyp
10	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. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2018;197(11):1483-6.	Publikationstyp
11	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: mejora de la cirrosis hepática y de los parámetros nutricionales y respiratorios. 2019.	Publikationstyp
12	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. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2017;52(4):472-9.	Population
13	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. <i>Pediatric Pulmonology</i> . 2014;49(SUPPL. 38):188-9.	Publikationstyp
14	Nick JA, Rodman D, St Clair C, Jones MC, Li H, Higgins M, et al. Effect of ivacaftor in patients with cystic fibrosis, residual cftr function, and fev1 $>$ 40% of predicted, n-of-1 study. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2014;49:285.	Publikationstyp
15	Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2015;13:93.	Duplikat ^a
16	Sermet-Gaudelus I, de Blic J, LeBourgeois M, Pranke I, Edelman A, Ramsey BW. Potentiating and correcting mutant CFTR in patients with cystic fibrosis. <i>European Respiratory Monograph</i> . 2014;64:129-49.	Publikationstyp
17	Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2016;14:63.	Duplikat ^a
18	Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, et al. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. <i>Pediatrics</i> . 2017;139(2)	Duplikat ^a
19	Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, et al. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. <i>Pediatrics</i> . 2017;139(2)	Duplikat ^a
<p>a: Fünf Publikationen wurden während der Duplikateliminierung nicht als Duplikate erkannt, sondern erst während der Volltextesichtung als solche identifiziert (siehe 4.3.1.1.2). Bei diesen Duplikaten handelt es um Publikationen zu relevanten Studien mit identischem Inhalt. Daher werden nur acht Publikationen als relevant betrachtet und die entsprechenden fünf Duplikate in Anhang 4-C als ausgeschlossene Volltexte gelistet.</p>		

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®. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881	Studientyp
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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	Population
5	NCT02039986	Children's Hospital of Philadelphia. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986	Vergleichstherapie
6	NCT02141464	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702	Population
10	NCT02599792	Concert Pharmaceuticals. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792	Population
11	NCT03506061	Emory University National Heart LaBIN. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: iPS Cell Response to CFTR Modulators. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	Population
12	NCT03045523	Galapagos NV. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523	Population
13	NCT03474042	Galapagos NV. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	Population
18	NCT02653027	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	Population
20	NCT01549314	Massachusetts General Hospital Boston Childrens Hospital. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314	Endpunkte
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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	Population
23	NCT02275936	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	Population
28	NCT02718495	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	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?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985	Studientyp
32	NCT01937325	The Alfred. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325	Studiendauer
33	NCT03956589	University Hospital A. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	Population
34	NCT03357562	University Hospital BMoHF. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	Population
37	NCT01951833	University Hospital St Luc BKL. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833	Intervention
38	NCT02135432	University of Alabama at Birmingham. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: TOPIC Trial for COPD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432	Population
39	NCT03256799	University of Alabama at Birmingham. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799	Population
40	NCT03256968	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT03587961	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Personalized Theratyping Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	Intervention
42	NCT03251911	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	Population
44	NCT03439865	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485	Population
47	NCT02821130	University of British Columbia. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Orkambi Exercise Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	Population
48	NCT01784419	University of California SF. 2014 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419	Population
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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140	Vergleichstherapie
50	NCT00966602	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566	Population
52	NCT01018368	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT01153542	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Desipramine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285	Population
55	NCT01216046	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	Population
56	NCT01381289	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: VX-770 Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289	Studientyp
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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	Population
61	NCT01910415	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1, QT/QTC Interval Study in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	Population

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

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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053	Population
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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	Population
110	NCT03227471	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	Population
116	NCT03768089	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	Population
117	NCT00457821	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352	Studiendauer
119	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537	Studiendauer
120	NCT01614470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470	Population
121	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457	Population
122	NCT01117012	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012	Vergleichstherapie
123	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706	Population
124	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145	Population
125	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238	Vergleichstherapie
126	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290	Population
128	NCT02871778	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Parion Sciences. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778	Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
129	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	Population
130	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	Intervention
131	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30	Intervention
132	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77	Intervention
133	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	Intervention
134	2016-001785-29	St.Vincent's University Hospital. 2016 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29	Population
135	2016-001619-19	UMC Utrecht. 2017 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Genistein as an add-on treatment for CF?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
136	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18	Studientyp
137	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
138	ACTRN12614000356662	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662	Studientyp
<i>Pharm Net Bund*</i>			
-			
<p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. 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: [PharmNet Bund 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 4-135 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 4-135 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-770-102

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Ivacaftor für bis zu 48 Wochen bei Patienten mit CF und einer G551D-Mutation im Alter von 12 Jahren oder älter.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach 24 wöchiger Behandlung bei Teilnehmern mit CF und einer G551D CFTR-Gating-Mutation. <p>Sekundäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor nach 24 - und 48 wöchiger Behandlung bei Patienten mit CF und einer G551D CFTR-Gating-Mutation. • Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach 48 wöchiger Behandlung bei Patienten mit CF und einer G551D CFTR-Gating-Mutation. <p>Tertiäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK von Ivacaftor und der Metaboliten 1 (Hydroxymethylivacaftor; M1) und 6 (Ivacaftorcarboxylat; M6), sofern möglich, nach mehrfacher oraler Dosis von Ivacaftor die Patienten mit CF und einer G551D CFTR-Gating-Mutation verabreicht wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Parallelgruppenstudie. Die Teilnehmer litten an CF, trugen eine G551D-Mutation im CFTR-Gen und wurden den beiden Studienarmen im Verhältnis 1:1 zugeteilt:</p> <p>Studienarm 1 (aktive Behandlung): orale Gabe von 150 mg Ivacaftor q12 h über einen Zeitraum von 48 Wochen</p> <p>Studienarm 2 (Placebo-Arm): orale Gabe von 150 mg Placebo q12 h über einen Zeitraum von 48 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 (Studienprotokoll Version 2.0 vom 17.04.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung einer 24-wöchigen Erweiterungsphase auf insgesamt 48 Wochen zur Erhebung weiterer Sicherheitsdaten bezüglich der Dosierung von Ivacaftor bei einer längeren Behandlungsdauer und zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirkung von Ivacaftor: <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnehmer mussten die Studienmedikation dauerhaft gemäß ihrer an Tag 1 randomisiert zugewiesenen Behandlung eingenommen haben. ○ Visiten mussten in den Wochen 32, 40 und 48 stattgefunden haben. ○ Telefonische Korrespondenz musste in den Wochen 28, 36 und 44 stattgefunden haben. • Abänderung des sekundären Studienziels: Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor sowohl nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen (ursprüngliches Ziel) als auch nach 48 Wochen (hinzugefügt) zur Auswertung der weiteren Sicherheitsdaten aus der Erweiterungsphase. • Einführung eines sekundären Studienziels: „Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach einer Behandlungsdauer von 48 Wochen bei Teilnehmern mit CF und einer G551D- CFTR-Mutation auf mindestens 1 Allel“ zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor. • Einführung eines sekundären Endpunktes: „Absolute Veränderung der FEV₁% über 48 Wochen“ zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor. • Abänderung des tertiären Endpunktes „Behandlung mit i. v. Antibiotika“ in „Behandlung mit neuen oder veränderten Antibiotika bei sinopulmonalen Zeichen/Symptomen“. • Einführung einer Analyse der sekundären und tertiären Endpunkte in Woche 48 zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor. • Einführung eines explorativen Endpunktes: „Blut aus Proben für die Untersuchung von Entzündungsmediatoren sollte für eventuelle zukünftige Proteomanalysen eingelagert werden (optional)“. • Einführung der Möglichkeit für Teilnehmer, welche die 48-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten, an der Studie VX08-770-105 teilzunehmen, einer Open-label-Studie bezüglich der Sicherheit von Ivacaftor. • Klarstellung, welche Teilnehmer eine Verlaufskontrollvisite nach der Behandlung (4 Wochen [± 7 Tage] nach der letzten Dosis der Studienmedikation) sowie eine Langzeit-Verlaufskontrollvisite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(für 2 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation) wahrnehmen sollten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme eines ambulanten EKG-Monitorings in die bestehenden Sicherheitserhebungen der Studie. • Verlängerung der empfohlenen Dauer für ein stabiles Therapieregime und der Medikamentenrestriktionen während der Erweiterungsphase. • Klarstellung, dass die Teilnehmer gegenüber den Ergebnissen ihrer Lungenfunktionstests während der Erweiterungsphase verblindet bleiben sollten. • Veränderung der Definition pulmonaler Exazerbationen zur besseren Übereinstimmung mit vorherigen Studien. • Klarstellung, dass Teilnehmer, deren Gebärfähigkeit sich im Laufe der Studie einstellte, die Studienvoraussetzungen bezüglich der Schwangerschafts-verhütung erfüllen mussten. • Veränderung der vollständigen körperlichen Untersuchung an Tag -14 (während der Einlaufphase) in eine verkürzte körperliche Untersuchung; Veränderung der verkürzten körperlichen Untersuchung zu der Visite an Tag 1 in eine vollständige körperliche Untersuchung. • Klarstellung, dass im Rahmen der optionalen Einlagerung von Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid; DNA)-Proben für eine etwaige zukünftige DNA-Analyse Blut eingelagert werden sollte. • Klarstellung, dass die Proben für die optionale Einlagerung von Blut zur Proteomanalyse aus den Blutproben für die im Protokoll angegebene Untersuchung von Entzündungsmediatoren stammen sollten. • Änderung der Zeitspanne, in der ein Teilnehmer keine „nicht mit CF-assoziierte Erkrankung“ vorweisen durfte (Ausschlusskriterium 12). • Streichung eines redundanten Ausschlusskriteriums bezüglich der Änderungen einer Therapie mit Antibiotika bei pulmonalen Exazerbationen. • Einführung zusätzlicher Details für die statistischen Analysen. <p>Zudem wurde am 17. Juli 2009 eine länderspezifische Änderung des Studienprotokolls Version 2.0CZ für die Tschechische Republik eingeführt. Nach tschechischem Recht mussten Teilnehmer unter 15 Jahren zustimmen, von sexuellen Aktivitäten abzusehen.</p> <p>Weiterhin wurde am 27. Juli 2009 eine länderspezifische Änderung des Studienprotokolls Version 2.0FR eingeführt: Das Kriterium für einen Studienabbruch wurde überarbeitet, um Arrhythmien und Konduktionsanomalien einzuschließen, deren CTCAE-Grad 3 oder höher</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>betrug, inklusive aber nicht beschränkt auf ein verlängertes QTcF-Intervall. Die Prüfarzte wurden angewiesen, die EKGs sobald als möglich auf Anomalien hin zu prüfen.</p> <p>Amendment 02 (Studienprotokoll Version 3.0 vom 10.09.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung des tertiären Endpunktes „pulmonale Exazerbationen über 24 bzw. 48 Wochen“. • Änderung folgender Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Streichen der Voraussetzung eines negativen Urinschwangerschaftstests vor der Randomisierung an Tag 1 (Einschlusskriterium 5), um es den Studienzentren zu ermöglichen, einen Teilnehmer zu randomisieren und dessen Studienmedikation vor der Visite an Tag 1 vorzubereiten. Teilnehmer mussten jedoch vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation immer noch einen negativen Urinschwangerschaftstest aufweisen. ○ Verkürzung der Dauer, während derer ein Teilnehmer keine akuten pulmonalen Exazerbationen der oberen oder unteren Atemwege oder eine Veränderung der Therapie gegen die Atemwegserkrankung vor Tag 1 der Studie aufweisen durfte (Ausschlusskriterium 2), um das Risiko eines Ausschlusses in der Screeningphase aufgrund von interkurrenten Erkrankungen zu verringern und gleichzeitig eine adäquate Phase klinischer Stabilität vor dem Beginn der Behandlungsphase zu gewährleisten. ○ Verkürzung der Washoutphase zwischen dem Abbruch einer hypertonen Salintherapie und Tag 1 der Studie von 6 Wochen auf 4 Wochen (Ausschlusskriterium 13), um den Prüfarzten die Gelegenheit zu geben, den Abbruch der hypertonen Soletherapie und den potentiellen Risiken als mit der Studie assoziierte Prozedur im Zuge der Einholung des Patienteneinverständnisses der Studienteilnahme zu besprechen. ○ Angabe, dass ein QTcF > 450 ms im Rahmen des Screenings auch zum Ausschluss des Teilnehmers führte, um das Risiko für einen Einschluss von Teilnehmern mit QTc-Intervallverlängerungen zu verringern. ○ Entfernung von „ODER eine Natriumkonzentration im Schweiß ≥ 60 mmol/l bei mindestens 1 Erhebung“ (Einschlusskriterium 1), weil dieses Kriterium an sich nicht als Testergebnis für die Diagnose der CF akzeptiert wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Genehmigung einer Terminplanung der Visite für Tag -14, auch ohne Bestätigung der klinischen Laboruntersuchungen des Screenings und der EKG-Ergebnisse für den Teilnehmer, um Teilnehmern entgegen zu kommen, die das Screening an Tag 15 vornehmen lassen wollten und die Einlaufphase am nächsten Tag (Tag -14) beginnen wollten. ANMERKUNG: Alle Erhebungen für den Tag -14 mussten trotzdem vorgenommen werden, inklusive der Spirometrie. • Änderung der Zeitpunkte für die ambulanten EKG-Messungen, so dass die Teilnehmer ein 48-stündiges Monitoring vor Einnahme der ersten Studienmedikation abschließen mussten, um eine robustere Beurteilung des Herzrhythmus zu Studienbeginn vor Behandlungsbeginn zu gewährleisten. • Aktualisierung der in der Studie verwendeten CTCAE-Version für die Gradierung von UE von Version 3.0 auf Version 4.0. • Aktualisierung der Anleitung für die Bestimmung klinisch signifikanter Laborparameter, um alle relevanten Parameter einzuschließen. • Aktualisierung und Klarstellung der Kriterien für einen Studienabbruch für die Teilnehmer. • Aktualisierung der Prozedur für die Entblindung im Notfall. • Aktualisierung der Studienrestriktionen (Protokoll, Abschnitte 11.10 und 11.11). • Aktualisierung der Sponsorinformationen (Kontaktdaten und Abteilungsname). • Klarstellung der Verblindung im Studienverlauf zur Wahrung der Integrität der Studiendaten (Protokoll, Abschnitt 11.8). • Klarstellung der Definition und Analyse anderer mit den Ergebnissen assoziierter Ereignisse (siehe tertiäre Endpunkte [Protokoll, Abschnitte 2, 8.1 und 15.2.4]) sowie der Analyse pulmonaler Exazerbationen (Protokoll, Abschnitte 12.3.6 und 15.2.4). • Klarstellung der Zeitpunkte für die Standard-EKG-Messungen durch die Prüfarzte. • Klarstellung der Datendokumentation für vorherige und begleitende Medikation und für UE • Einführung der Rationale für die Anleitung und Empfehlungen zum Management von Hautausschlägen (Protokoll, Abschnitt 12.4.1.5). • Spezifizierung der Voraussetzung für Teilnehmer unter 15 Jahren aus der Tschechischen Republik, dass diese nach tschechischem Recht von sexuellen Aktivitäten abzusehen hatten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 03 (Studienprotokoll Version 4.0 vom 12.04.2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studienprozesse bezüglich der Leberfunktionstests (LFT) und die Erwägungen bezüglich einer Unterbrechung oder eines Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation wurden abgeändert, um die kontinuierliche Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Diese Änderungen wurden als direkte Sicherheitsmaßnahmen noch vor der Zustimmung zu dieser Protokolländerung implementiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einführung eines verbindlichen LFT (Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Transaminase (AST), γ-Glutamyltranspeptidase (GGT), alkalische Phosphatase (ALP) und Gesamtbilirubin) alle 2 Wochen (\pm 3 Tage) während der Behandlungs- und Erweiterungsphase, solange die Teilnehmer die Studienmedikation einnahmen. ○ Es wurde die dringende Empfehlung ausgesprochen, dass Teilnehmer mit kürzlich angestiegenen Werten der ALT oder AST >3 x die obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) und mit klinischen Symptomen engmaschig nachbeobachtet werden sollten, inklusive wiederholter bestätigender Tests innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach dem Erstbefund sowie einem Monitoring der Werte für ALT und AST gemäß klinischer Indikation. ○ Es wurden Kriterien für die Unterbrechung und den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation eingeführt. Die Gabe der Studienmedikation musste sofort unterbrochen werden und der medizinische Monitor darüber informiert werden, sobald eines der folgenden Kriterien erfüllt war: <ul style="list-style-type: none"> - ALT oder AST > 8 x ULN - ALT oder AST >5 x ULN für mehr als 2 Wochen <p>Eine genaue Untersuchung der möglichen Ursachen sollte erfolgen und die klinische Entwicklung der Parameter für den Teilnehmer genau beobachtet werden.</p> <p>Falls keine überzeugende alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis, Alkoholkonsum) für die erhöhten Transaminasewerte identifiziert werden konnte, unabhängig davon, ob sich die ALT- oder AST-Werte verbesserten, musste der Teilnehmer die Studie in Absprache mit dem medizinischen Monitor abbrechen. Teilnehmer, welche die Studie aufgrund erhöhter Transaminasewerte abbrechen, sollten nachbeobachtet werden, bis sich die Transaminasewerte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>normalisierten oder den Ausgangswert erreichten.</p> <p>Falls eine überzeugende alternative Ätiologie für die erhöhten Transaminasewerte identifiziert wurde und sich die Symptome und Laborwerte des Teilnehmers verbesserten, so konnten die Prüfarzte erwägen, die Behandlung mit der Studienmedikation in Absprache mit dem medizinischen Monitor fortzusetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Visite bei einem frühzeitigen Studienabbruch wurde die Entnahme einer PK-Probe hinzugefügt, um jegliche potentielle Assoziation zwischen Exposition gegenüber der Studienmedikation und dem Grund für den Studienabbruch zu erfassen. In Version 4.0FR des Studienprotokolls wurde als weitere Korrektur ein X in Tabelle 3-1 eingesetzt. • Aktualisierung der Bezeichnung für die Sicherheitsabteilung bei Vertex von „Pharmakovigilanz“ in „Globale Patientensicherheit (Global Patient Safety, GPS)“ (für das gesamte Protokoll). • Aktualisierung der Kontaktinformationen • Aktualisierung der Prozedur für die Benachrichtigung bei der Entblindung der Identifizierung individueller Teilnehmer aus Sicherheitsgründen (Protokoll, Abschnitt 11.8.1): Prüfarzte sollten nicht darüber informiert werden, dass eine Entblindung stattgefunden hatte. • Klarstellung des „X“-Bezeichners in Tabelle 3-1 des Protokolls, dass dieser auf ein im Rahmen der Visiten in den Wochen 24 und 40 (und nicht in den Wochen 8, 16, 24, 40, 42 und 48) stattfindendes ambulantes EKG-Monitoring hindeutete. In Version 4.0FR wurde zudem klargestellt, dass das EKG-Monitoring an Tag 15 stattfinden sollte. • Korrektur der Untersuchungsliste in Abschnitt 13.3.2 des Protokolls, so dass ein ambulantes EKG-Monitoring im Rahmen der Visite an Tag 15 stattfinden sollte. • Klarstellung: Das vor der Dosis durchgeführte digitale Standard-EKG an Tag 1 konnte am Vortag der Visite stattfinden (Protokoll, Abschnitt 13.3.1) zur Korrektur der vorherigen widersprüchlichen Anweisungen. • Klarstellung der Anleitung zum Ausfüllen der Fragebögen CFQ-R und EQ-5D im Rahmen der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch (Tabelle 3-1 im Protokoll sowie Abschnitt 13.5). Zur Erfassung etwaiger Visiten für LFT, sollten die Fragebögen EQ-5D im Rahmen der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden, falls seit dem Ausfüllen der letzten Fragebögen mind. 2 Wochen vergangen waren anstatt seit der letzten Visite.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 04 (Studienprotokoll Version 4.0 vom 9.07.2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Basis der Rückmeldung der US Food and Drug Administration (FDA) wurde ein zusätzliches Kriterium zum Ausschluss von Teilnehmern in das Protokoll aufgenommen: Gesamtbilirubin > 2 x ULN und/oder klinischer Ikterus in Kombination mit erhöhtem ALT oder AST > 3 x ULN. • Die Fußnote der Tabelle 3-1 des Protokolls wurde präzisiert: Das ambulante EKG-Monitoring sollte im Rahmen der Visite an Tag 15 durchgeführt werden. Dies war in Version 4.0FR bereits zuvor präzisiert worden. • In der Tabelle 3-1 des Protokolls wurde ein „X“ hinzugefügt, das darauf hinwies, dass eine PK-Probe im Rahmen einer Visite bei einem frühzeitigen Studienabbruch entnommen werden sollte, wie in der Fußnote m und in den Abschnitten 12.5 und 13.5 des Protokolls angegeben. Dies war in Version 4.0FR bereits zuvor korrigiert worden. • Präzisierung der Visiten im Rahmen der Verlaufskontrolle für Teilnehmer, die für die Teilnahme an Studie 105 auserwählt wurden, an dieser jedoch nicht teilnahmen. Die vorherige Version des Protokolls beschrieb die Visiten im Rahmen der Verlaufskontrolle für diese Situation nicht. Teilnehmer, die für die Teilnahme an Studie 105 auserwählt wurden, an dieser jedoch aus irgendeinem Grund nicht teilnahmen, sollten die Visite im Rahmen der Verlaufskontrolle und die Langzeit- Verlaufskontrollvisiten wahrnehmen. Dies wurde an folgenden Stellen des Protokolls präzisiert: Abschnitt 2, Tabelle 3-1, Abschnitt 9.1, Tabelle 9-1, und in den Abschnitten 9.1.5, 12.3.2, 13.4.2.3, 13.6 und 13.7. • Der Text des Studienprotokolls im Abschnitt 12.4.1.1 wurde abgeändert, um die Prozedur für das Sammeln, Dokumentieren und die Berichterstattung von SUE zu präzisieren und mit den Verfahren der Abteilung für GPS bei Vertex abzugleichen. Es wurde angegeben, dass während der Langzeit- Verlaufskontrollphase alle SUE und geplanten Krankenhauseinweisungen unabhängig von der Ursache im elektronischen Patientenerhebungsbogen (electronic Case Report Form; eCRF) festgehalten werden sollten. Von diesen sollten jedoch nur diejenigen SUEs, die nach Meinung des Prüfarztes (möglicherweise) mit der Studienmedikation assoziiert waren, an die Abteilung für GPS bei Vertex weitergeleitet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Text des Studienprotokolls im Abschnitt 12.4.2.2 wurde abgeändert, um die Prozedur für das Sammeln, Dokumentieren und die Berichterstattung von SUE zu präzisieren und mit den Verfahren der Abteilung für GPS bei Vertex abzugleichen. Es wurde angegeben, dass alle während der Visite zur Verlaufskontrolle auftretenden SUE unabhängig von der Ursache an die Abteilung für GPS bei Vertex weitergeleitet werden mussten. Im Gegensatz dazu sollten während der Langzeit-Verlaufskontrollphase auftretenden SUE nur an die Abteilung für GPS bei Vertex weitergeleitet werden, wenn sie nach Meinung des Prüfarztes (möglicherweise) mit der Studienmedikation assoziiert waren. • In Abschnitt 12.5 des Studienprotokolls wurden die Zeitpunkte für die Dokumentation der Verabreichungszeitpunkte der letzten 3 Dosen der Studienmedikation und deren Timing bezüglich der Nahrungsaufnahme derart aktualisiert, dass an den außerplanmäßigen PK-Visiten und der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch (zusätzlich zu Tag 15, Wochen 8, 16 und 24) dieselben Daten erfasst werden sollten wie für die PK-Proben an Tag 1. • In Abschnitt 15.2.1 des Protokolls sowie an anderen entsprechenden Stellen Änderung des Begriffs „Analysepopulation“ in „Analysepopulation“ sowie „Intention-to-Treat-Population“ in „Gesamtes Analysepopulation“, um die Konsistenz mit der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Terminologie zu wahren; zudem: Streichung der Voraussetzung des Abschlusses von mindestens 16 Wochen der Behandlung aus der Definition des PPS. • In Abschnitt 15.2.2 des Protokolls wurde klargestellt, dass eine vorherige Teilnahme an Ivacaftor betreffende Studien nicht bei der Beschreibung und beim Vergleich der Gruppen herangezogen wurde. • In Abschnitt 15.2.3 des Protokolls wurde klargestellt, dass die in den Datentabellen angegebenen individuellen Teilnehmerdaten alle Daten aller Teilnehmer enthalten sollten, die entweder randomisiert worden waren oder mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. • In den Abschnitten 15.2.4.1 und 15.2.4.2 wurden zusätzliche Klarstellungen der geplanten Analyse vorgenommen: Das „prognostizierte prozentuale“ FEV₁ sollte in das Mixed-Effects-Modell für die Analyse des primären Endpunktes aufgenommen werden; eine angemessene strukturierte Kovarianzmatrix sollte angenommen werden, wie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>z. B. eine zusammengesetzte Symmetrie, falls keine Konvergenz für eine unstrukturierte Kovarianzmatrix bestand; Ersetzung von „leichte (mild)“ Mutation durch „nicht- schwerwiegende Mutation“; Streichen des Textes bezüglich des Poolings und der Zusammenfassung von Daten nach Herkunftsland; für die Analyse der Chloridwerte im Schweiß sowie des CFQ-R sollte eine zusätzliche Adjustierung der Ausgangswerte erfolgen; für die Analyse der Änderungsrate des Gewichtes sollte ein Mixed-Effects-Modell mit Adjustierung nach Alter, z-Score des Gewichtes und des prognostizierten prozentualen FEV₁ zu Studienbeginn verwendet werden; das Cox-Regressionsmodell für die Analyse der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation sollte nach dem prognostizierten prozentualen FEV₁ adjustiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme des Wortlauts „oder erhöhtem Schweregrad“ in Abschnitt 15.2.5.1 des Studienprotokolls zur Definition von Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) zur Klarstellung und Übereinstimmung mit der Definition von UE aus Abschnitt 12.4.1. Der überarbeitete Satz lautet folgendermaßen: Es werden TEAEs zusammengefasst, definiert als UE mit einem Anfangsdatum oder erhöhter Schweregrad zum Zeitpunkt oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation während der Verlaufskontrollvisite. • Konsolidierung der Appendices C und D in einen einzelnen Appendix (Protokoll, Abschnitt 21, Appendix C: Zusammenfassung der Protokolländerungen) für das zukünftige Management des Dokuments. Zudem wurde in Abschnitt 21 eine Tabelle mit allen vorhergehenden Protokollversionen und Daten hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer oder Frauen mit diagnostizierter CF, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chlorid im Schweiß ≥ 60 mmol/l durch quantitative Pilocarpin- Ionophorese oder 2 CF verursachende Mutationen (sämtliches in der Patientenhistorie dokumentiert) UND ○ chronische sinopulmonale Erkrankung ODER ○ gastrointestinale oder den Ernährungszustand betreffende Anomalien. 2. Obligates Vorliegen einer G551D-CFTR-Mutation bei mindestens 1 Allel (im zweiten Allel war jede bekannte oder unbekannt Mutation zulässig)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. FEV₁: 40-90 % (inklusive) des erwarteten Normalwertes für das Alter, Geschlecht und die Körpergröße des Patienten (Knudson-Standards, siehe Protokoll, Abschnitt 9.5.3.1 für Details) zum Zeitpunkt des Screenings 4. Alter 12 Jahre oder älter zum Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung und ggf. Datum der Zustimmung durch den Vormund 5. Gebärfähige Frauen mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen negativen Serumschwangerschaftstest aufweisen. 6. Serumchemie, Hämatologie, Koagulationsparameter und Ergebnisse der Urinanalyse zum Zeitpunkt des Screenings ohne klinisch relevante Anomalien, welche die Studienuntersuchungen nach Meinung des Prüfarztes beeinflussen konnten 7. Die Patienten mussten nach Meinung des Prüfarztes in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen des Protokolls zu verstehen und sich an diese zu halten sowie die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschließen können. 8. Geschlechtsreife und sexuell aktive Teilnehmer mussten sich an die in Abschnitt 9.5.4.6.2. aufgestellten Vorgaben zur Verhütung halten. 9. Unterschriebene Einverständniserklärung und ggf. Zustimmung durch den Vormund <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustände in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen können 2. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Therapieänderungen (inklusive Antibiotika) bei Atemwegserkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) 3. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die vorhaben, schwanger zu werden oder nicht willens sind, sich an die in Abschnitt 9.5.4.6.2. definierten Vorgaben zur Verhütung zu halten 4. Hämoglobin < 10g/dl zum Zeitpunkt des Screenings 5. Anomale Leberfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als $\geq 3 \times$ ULN von 3 oder mehr der folgenden Parameter: AST im Serum, ALT im Serum, GGT ALP im Serum, Gesamtbilirubin 6. Anomale Nierenfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als Kreatinin-Clearance < 89 ml/min/1,74 m² mittels der Counahan-Barratt-Gleichung (bei Teilnehmern zwischen 12 und 17 Jahren) oder < 50 ml/min mittels der Cockcroft-Gault-Gleichung (bei Teilnehmern ab 18 Jahren)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 7. Verlängertes QT/QTc-Intervall mit Korrektur nach Fridericia (QTcF) > 450 ms in der Patientenhistorie oder QTcF > 450 ms zum Zeitpunkt des Screenings 8. Hämatologische oder Festorgan- Transplantation in der Patientenhistorie 9. Missbrauch von Alkohol, Medikamenten oder illegalen Drogen innerhalb von 1 Jahr vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) 10. Kolonisierung von Mikroorganismen zum Zeitpunkt des Screenings, die mit einer besonders schnellen Verschlechterung der Atemfunktion assoziiert sind (z. B. B. cenocepacia, B. dolosa, und M. abscessus) 11. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. Eine Washout-Phase von ≥ 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanz oder 30 Tage mussten vor dem Screening vergangen sein, je nachdem, welche Zeitspanne länger war. Patienten, die an einer vorhergehenden Ivacaftor-Studie teilgenommen hatten, waren geeignet, sofern sie die Kriterien für den Studieneintritt erfüllten. Patienten, welche diese Studie nach der Randomisierung abgebrochen hatten, durften nicht erneut rekrutiert werden. 12. Jegliche „nicht mit CF-assoziierte“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schweres oder nicht schweres) Leiden (z. B. Gastroenteritis). 13. Behandlung mit inhaliertem hypertonischem Salintherapie (Patienten, welche die Behandlung mit der inhalierten hypertensiven Salintherapie abbrachen waren für diese Studie geeignet, falls sie eine Washout-Phase von 4 Wochen vor Tag 1 [erste Dosis der Studienmedikation] vorwiesen). 14. Gleichzeitige Verwendung von Inhibitoren oder Aktivator von Cytochrom P450 (CYP) 3A4, inklusive Medikation auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) und/oder Grapefruits oder Grapefruitsaft. Die Patienten mussten die Einnahme dieser Substanzen 14 Tage vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) abgebrochen haben und auf die Einnahme derselben bis zu Woche 48 oder bis zur Visite bei einem etwaigen vorzeitigen Studienabbruch verzichten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 52 internationalen Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Tschechien und den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo als orale Medikation im Dosierungsschema q12 h für bis zu 48 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Richtlinien für die Einnahme und das Management der Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung der Studienmedikation alle 12 Stunden (Dosierungsschema q12 h) • Es wurde empfohlen, diese Dosis etwa 30 Minuten nach einer Standardmahlzeit oder einem Snack für CF (hochkalorisch und fettreich) einzunehmen. • Falls möglich sollten die Patienten die Studienmedikation jeden Tag zum selben Zeitpunkt einnehmen. Die morgendliche Dosis sollte z. B. jeden Morgen um 8:00 Uhr und die abendliche Dosis jeden Abend um 20:00 Uhr eingenommen werden. <ul style="list-style-type: none"> ○ Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hatte, sich aber innerhalb von 0 bis 6 Stunden (bevor die Hälfte der Zeit zwischen 2 Dosen verstrichen war) an die Einnahme erinnerte, so sollte diese Dosis nach einer Standardmahlzeit oder einem Snack für CF (hochkalorisch und fettreich) eingenommen werden und der normale Dosierungsplan fortgesetzt werden. ○ Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hatte, sich aber innerhalb von 6 bis 2 Stunden an die Einnahme erinnerte, so sollte diese Dosis übersprungen werden und für die folgende Dosis der normale Dosierungsplan fortgesetzt werden. • Zur Visite an Tag 1 wurden alle Patienten für 1 Stunde nach Einnahme der morgendlichen Dosis der Studienmedikation observiert. • Tage, an denen mehrere PK-Proben gesammelt wurden (Visiten an Tag 1 und in Woche 24) sollten die Patienten für mindestens 3,5 Stunden vor der am Studienzentrum bereitgestellten Standardmahlzeit oder Snack für CF (hochkalorisch und fettreich) fasten. Diese Mahlzeit oder Snack wurde 30 Minuten vor Verabreichung der Studienmedikation bereitgestellt. Es wurde empfohlen, diese innerhalb von 30 Minuten zu verspeisen. Der Zeitpunkt und die Menge der verzehrten Mahlzeit bzw. des Snacks wurden zusammen mit dem Zeitpunkt der Doseinnahme dokumentiert. • An anderen Visiten innerhalb der Behandlungsphase (d. h. an Tag 15 sowie in Woche 8 und 16) und der Erweiterungsphase (d. h. Woche 32 und 40) wurde die morgendliche Dosis im jeweiligen Studienzentrum nach der Durchführung der vor der Doseinnahme stattfindenden Untersuchungen eingenommen. Eine Standardmahlzeit oder Snack für CF (hochkalorisch und fettreich) wurde am jeweiligen Studienzentrum etwa 30 Minuten vor Einnahme der Studienmedikation bereitgestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Zur Visite in Woche 48 wurde KEINE morgendliche Dosis verabreicht. Die letzte Dosis der Studienmedikation war die abendliche Dosis am Tag vor der Visite in Woche 48. Bei Patienten, die in Studie 105 aufgenommen wurden, wurden die Untersuchungen für die Woche 48 vor Einnahme der ersten Dosis von Ivacaftor im Rahmen der Studie 105 durchgeführt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Absolute Veränderung der FEV₁% über 24 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zum Langzeit Follow-Up Besuch. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Absolute Veränderung der FEV₁% über 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zum Langzeit Follow-Up Besuch. Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40 und Woche 48. Veränderung der Punktzahl im CFQ-R über 24 Wochen und über 48 Wochen. Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40 und Woche 48. Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert nach 24 und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 zum Follow-Up Besuch und zum Langzeit Follow-Up Besuch. Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44 und zur Woche 48. <p>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Auftreten pulmonaler Exazerbationen über 24 Wochen und 48 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44 und zur Woche 48.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückgang des FEV₁% über 24 Wochen und 48 Wochen <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zum Langzeit Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Sauerstoffsättigung über 24 Wochen und 48 Wochen <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, zur Woche 48 und zum Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der der Punktzahl des EQ-5D über 24 Wochen und 48 Wochen <p>Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase , an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40 und Woche 48.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungen über 24 Wochen und 48 Wochen <p>Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44 und zur Woche 48.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der ambulanten Arztbesuche aufgrund von CF <p>Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44 und zur Woche 48.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotikatherapie aufgrund sinopulmonaler Symptome oder Beschwerden <p>Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44 und zur Woche 48.</p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung von UE und SUE <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, zur Woche 48 und zum Follow-Up Besuch. Dokumentation anomaler Laborwerte (z. B. Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinalysen)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zum Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstellung standardisierter EKGs <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zum Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambulantes EKG-Monitoring <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40 und Woche 48.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der Vitalparameter <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zum Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchungen (komplett oder abgekürzt) <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, zur Woche 48 und zum Follow-Up Besuch.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen der Zielkriterien am 17.04.2009 im Rahmen des Amendments 01</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abänderung des sekundären Studienziels: Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor sowohl nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen (ursprüngliches Ziel) als auch nach 48 Wochen (hinzugefügt) zur Auswertung der weiteren Sicherheitsdaten aus der Erweiterungsphase. • Einführung eines sekundären Studienziels: „Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach einer Behandlungsdauer von 48 Wochen bei Teilnehmern mit CF und einer G551D- CFTR-Mutation auf mindestens 1 Allel“ zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor. • Einführung eines sekundären Endpunktes: „Absolute Veränderung der FEV₁% über 48 Wochen“ zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor. • Abänderung des tertiären Endpunktes „Behandlung mit i. v. Antibiotika“ in „Behandlung mit neuen oder veränderten Antibiotika bei sinopulmonalen Zeichen/Symptomen“.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einführung einer Analyse der sekundären und tertiären Endpunkte in Woche 48 zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor. • Einführung eines explorativen Endpunktes: „Blut aus Proben für die Untersuchung von Entzündungsmediatoren sollte für eventuelle zukünftige Proteomanalysen eingelagert werden (optional)“.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde geplant, wenigstens 80 Patienten mit einer G551D-Mutation in mindestens 1 Allel des CFTR-Gens in die vorliegende Studie einzuschließen.</p> <p>Unter der Annahme dieser 80 in die beiden Studienarme randomisierten Patienten und einer gemeinsamen Standardabweichung (Standard Deviation, SD) von 7 % ergab ein zweiseitiger t-Test mit einem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ eine Teststärke von 81 %, einen absoluten Unterschied von 4,5 % bezüglich des Anteils FEV₁ am erwarteten Normalwert zwischen Ivacaftor und Placebo zu detektieren, bzw. eine Teststärke von 96 %, einen absoluten Unterschied von 6,0 % zwischen Ivacaftor und Placebo zu detektieren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen:</p> <p>Es wurden 2 Sicherheitsgutachten durch das Komitee für Datenmonitoring (Data Monitoring Committee, DMC) durchgeführt.</p> <p>Das DMC begutachtete dabei die Sicherheit, nachdem 20 Patienten 8 Behandlungswochen abgeschlossen hatten, und ein weiteres Mal nach 24 Behandlungswochen. Die erste Begutachtung wurde am 11.02.2010 abgeschlossen, die zweite am 15.07.2010.</p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von unverblindeten Sicherheitsdaten und supportiven Daten für die Patientensicherheit beurteilt. An sämtlichen geplanten Zeitpunkten wurden ausschließlich deskriptive Analysen durchgeführt ohne formale Tests zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In beiden Fällen wurde vom DMC die Empfehlung ausgesprochen, die Studie ohne Änderungen fortzusetzen.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Schwangerschaft eines weiblichen Patienten oder des weiblichen Partners eines männlichen Patienten • Entblindung der Zuteilung der Studienbehandlung für den Patienten, das Personal des Studienzentrums oder das Personal bei Vertex • Auftreten einer Arrhythmie oder einer Koduktanzanomalie bei einem Patienten, inklusive (aber nicht begrenzt auf) ein verlängertes QTcF-Intervall mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 oder mehr

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von erhöhten Werten für ALT, AST von > 8 x ULN oder ALT oder AST > 5 x ULN für mehr als 2 Wochen oder Gesamtbilirubin > 2 x ULN und/oder klinischer Ikterus zusammen mit ALT und AST > 3 x ULN • Keine überzeugende alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis, Alkoholabusus) für erhöhte Transaminasewerte, unabhängig von einer Verbesserung der ALT- oder AST-Werte
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungslisten wurden von Vertex mithilfe der Software SAS, Version 9.13 generiert (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina, USA).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, stratifiziert nach Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie nach dem zum Zeitpunkt des Screenings erhobenen FEV ₁ (< 70 % vs. ≥ 70 % des prognostizierten Normalwerts). Es fand keine Stratifikation nach dem Studienzentrum statt.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Der Randomisierungscode wurde von Vertex generiert. Zur Wahrung der Integrität der Verblindung wurden 2 Biostatistiker in die Randomisierungsprozedur eingeschlossen: ein mit der Studie assoziierter Biostatistiker, der dem Behandlungscode gegenüber verblindet war sowie ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht an der Studie beteiligt war.</p> <p>Der mit der Studie assoziierte Biostatistiker erzeugte die Randomisierungsspezifikation und einen Dummy-Randomisierungscode, welche vom unverblindeten Biostatistiker begutachtet und abgenommen wurden. Nach der Abnahme erzeugte der unverblindete Biostatistiker die letztendliche (produktive) Randomisierungsliste, die an das IVRS bzw. IWRS weitergeleitet wurde.</p> <p>Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste (in einem versiegelten Umschlag, bei dem eine Manipulation erkennbar gewesen wäre) wurde bei Vertex archiviert.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe 9

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Sowohl die Studienteilnehmer, das Personal am jeweiligen Studienzentrum, die Prüfarzte, der Studienmonitor sowie das Studienteam bei Vertex waren verblindet, mit folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches Personal am jeweiligen Studienzentrum, das über die entsprechende Information verfügen musste, um die Sicherheit des Teilnehmers im Fall eines lebensbedrohlichen medizinischen Notfalls zu gewährleisten (siehe Studienprotokoll, Abschnitt 9.4.6.1) • Jegliches Personal am jeweiligen Studienzentrum, das über die entsprechende Information verfügen musste, um die Sicherheit des Teilnehmers und deren Fötus im Fall einer Schwangerschaft zu gewährleisten (siehe Studienprotokoll, Abschnitt 9.4.6.1) • Das Personal der Abteilung GPS und Regulatory Affairs bei Vertex gemäß der Bearbeitungsregularien von SUE • Der unverblindete Statistiker, der nicht zum Studienteam gehörte, zur Erzeugung der letztendlichen (produktiven) Randomisierungsliste • Der Lieferant des IVRS/IWRS • Die klinische Versorgungskette bei Vertex • Das DMC • Der für das DMC arbeitende Dienstleister für die unverblindete Analyse <p>Das mit der Messung des Schweißchlorids betraute Laborpersonal sowie der diese Messungen begutachtende Monitor waren gegenüber den Schweißchloridwerten unverblindet, der Zuteilung der Interventionen gegenüber jedoch verblindet.</p> <p>Das Laborpersonal der Abteilung Drug Metabolism and Pharmacokinetics bei Vertex oder deren Vertreter waren gegenüber den Ergebnissen der Bioanalysen unverblindet, um die PK-Proben auswerten zu können, der Zuteilung der Interventionen gegenüber blieben sie jedoch verblindet. Ein nicht mit dem Studienablauf assoziierter Pharmakologe begutachtete die Ergebnisse der Bioanalysen dauerhaft, dieser verblieb jedoch gegenüber der Identität der Teilnehmer in der klinischen Datenbank verblindet (d. h. gegenüber der spezifischen Teilnehmernummer und der zugewiesenen Behandlung).</p> <p>Weder die Teilnehmer noch deren Eltern/Erziehungsberechtigte sollten während der Behandlungs- und Erweiterungsphase (bis Woche 48) über die studienbezogenen spirometrischen Ergebnisse in Kenntnis gesetzt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entblindung individueller Teilnehmer</p> <p>Über das IVRS/TWRS stand dem Personal des Studienzentrums sowie Vertex im Notfall die Möglichkeit zur Verfügung, im Notfall eine Entschlüsselung der studienbezogenen Codes vorzunehmen. Dieses System war im Studienverlauf 24 Stunden am Tag und 7 Tage der Woche verfügbar.</p> <p>Im Falle einer Codeentschlüsselung musste der Prüfarzt oder dessen Vertreter den medizinischen Monitor bei Vertex über das Emergency Clinical Service Call Center bei Vertex vor der Entblindung kontaktieren; aus Sicherheitsgründen konnte der Prüfarzt die Entblindung im Notfall jedoch auch unabhängig vornehmen. Details zur Kontaktaufnahme mit dem Emergency Clinical Service Call Center bei Vertex waren dem Referenzhandbuch der Studie zu entnehmen.</p> <p>Zusätzlich konnte Vertex die Entblindung individueller Teilnehmer aus Sicherheitsgründen jederzeit vornehmen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ivacaftor und Placebo waren in ihrem Aussehen identisch und wurden in derselben Frequenz verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Im statistischen Analyseplan (SAP) wurden folgende Analysesets definiert:</p> <p>FAS:</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. Ivacaftor oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie randomisiert“, d. h. dass die Patienten entsprechend dem Studienarm analysiert wurden, in den sie randomisiert worden waren, nicht nach der eigentlich erhaltenen Medikation. Alle Analysen außer der Sicherheitsanalysen erfolgten anhand des FAS.</p> <p>PPS:</p> <p>Für das PPS bestanden unterschiedliche Definitionen für die Analyse in Woche 24 und Woche 48. Es bestand aus allen Patienten im FAS ohne schwerwiegende Protokollverletzungen, die mindestens 80 % an Compliance bezüglich der Studienmedikation aufwiesen und mindestens 80 % der Analysephase abgeschlossen hatten.</p> <p>Aus der Analyse in Woche 24 wurden diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV₁-Messung verzeichneten und die keine Messung des FEV₁ in Woche 24 aufwiesen.</p> <p>Aus der Analyse in Woche 48 wurden diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV₁-Messung verzeichneten.</p> <p>Schwerwiegende Protokollverletzungen waren definiert als solche, die einen substantiellen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit haben würden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analyse des PPS wurde für den primären und die sekundären Endpunkte durchgeführt, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung für die Wirksamkeit in Woche 24 und Woche 48 ziehen zu können.</p> <p>Safety Set:</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. Ivacaftor oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie behandelt“, d. h. dass die Patienten nach der eigentlich erhaltenen Medikation analysiert wurden, nicht entsprechend dem Studienarm, in den sie randomisiert worden waren.</p> <p>SAP:</p> <p>Die primäre Analyse basierte auf einem Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen. Der primäre Endpunkt sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden mittels der folgenden mehrschrittigen Gatekeeping-Prozedur analysiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Testen des primären Wirksamkeitsendpunktes auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ 2. Falls aus 1 ein signifikantes Testergebnis resultierte, so wurden die absolute Veränderung der Punktzahl im CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“) sowie die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24 relativ zu den jeweiligen Ausgangswerten mittels der schrittweisen Prozedur von Hochberg auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ analysiert. 3. Falls aus 2 ein signifikantes Testergebnis resultierte, so wurde die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 sowie die Veränderung des Körpergewichts bis zu Woche 48 relativ zum Ausgangswert mittels der schrittweisen Prozedur von Hochberg auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ analysiert. <p>Die Veränderung des FEV₁ relativ zum Ausgangswert bis Tag 15 wurde mithilfe linearer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der Visite an Tag 15 bestimmt.</p> <p>Die Veränderung des Gewichts relativ zum Ausgangswert wurde mittels eines linearen Modells mit gemischten Effekten analysiert.</p> <p>Zur Untersuchung der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation wurden Cox-Regression sowie Kaplan-Meier-Kurven berechnet.</p> <p>Für die Laborwerte der Serumchemie, Hämatologie, für die Vitalparameter und EKGs wurden deskriptive Statistiken anhand der erhobenen Rohdaten angefertigt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt:</p> <p>Für die folgenden Subgruppen fanden dieselben Analysen wie für die primäre Analyse statt (ohne Sensitivitätsanalysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zu Studienbeginn (< 18 und ≥ 18 Jahre) • FEV₁% zu Studienbeginn (< 70 % und ≥ 70%) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien) • Geschlecht (weiblich und männlich) <p>Sämtliche Subgruppenanalysen wurden lediglich anhand des FAS vorgenommen.</p> <p>Subgruppenanalysen für die sekundären Wirksamkeitsendpunkt:</p> <p>Für die Subgruppenanalysen der wichtigsten sekundären Endpunkte wurden dieselben Analysen wie für die primären Analysen der wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für die primären Analysen der absoluten Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 48, des FEV₁% bis Woche 48, des Gewichts in Woche 24 und der gepoolten CFQ-R-Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ bis Woche 48 jeweils relativ zum Ausgangswert vorgenommen.</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden dazu verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zu Studienbeginn (< 18 und ≥ 18 Jahre) • FEV₁% zu Studienbeginn (< 70 % und ≥ 70 %) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien) • Geschlecht (weiblich und männlich) <p>Es wurden keine Subgruppenanalysen bezüglich der Sensitivitätsanalysen der wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt, genauso wenig wie für alternative Analysesets.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden an 65 internationalen Studienzentren 167 Patienten eingeschlossen. a) Randomisierung (167 Patienten) <ul style="list-style-type: none"> • 84 Patienten wurden in den mit Ivacaftor behandelten Studienarm aufgenommen, • 83 Patienten in den mit Placebo behandelten Studienarm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 6 Patienten (1 aus dem mit Ivacaftor behandelten Studienarm, 5 aus dem mit Placebo behandelten Studienarm) brachen die Studie vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation ab. b) Erhalt der Interventionen (161 Patienten) <ul style="list-style-type: none"> • 83 Patienten wurden mit 150 mg Ivacaftor behandelt, • 78 Patienten wurden mit Placebo behandelt. • Die Behandlung mit Ivacaftor bis Woche 24 wurde von 80 (96,4 %) der Patienten abgeschlossen. • Die Behandlung mit Placebo bis Woche 24 wurde von 71 (91,0 %) der Patienten abgeschlossen. c) Analyse des primären Zielkriteriums <ul style="list-style-type: none"> • 83 Patienten wurden mit 150 mg Ivacaftor behandelt, • 78 Patienten wurden mit Placebo behandelt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studie: 10.06.2009 (Datum der ersten unterschriebenen Einverständniserklärung)</p> <p>Screeningphase: Tage -35 bis -15</p> <p>Einlaufphase: Tag -14 bis -1</p> <p>Behandlungsphase: Tag 1 bis Woche 24</p> <p>Erweiterungsphase: Woche 25 bis Woche 48</p> <p>Verlaufskontrollphase: Alle Patienten, die nicht in die Open-label-Studie VX08-770-105 eingingen, mussten eine Verlaufskontrollvisite 4 Wochen [\pm 7 Tage] nach Einnahme der letzten Studienmedikation wahrnehmen und waren Teil der Verlaufskontrolle für 2 Jahre nach Einnahme der letzten Studienmedikation.</p> <p>Ende der Studie: 11.01.2011 (Datum der letzten abgeschlossenen Visite in Woche 48)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig nach der letzten abgeschlossenen Visite in Woche 48.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

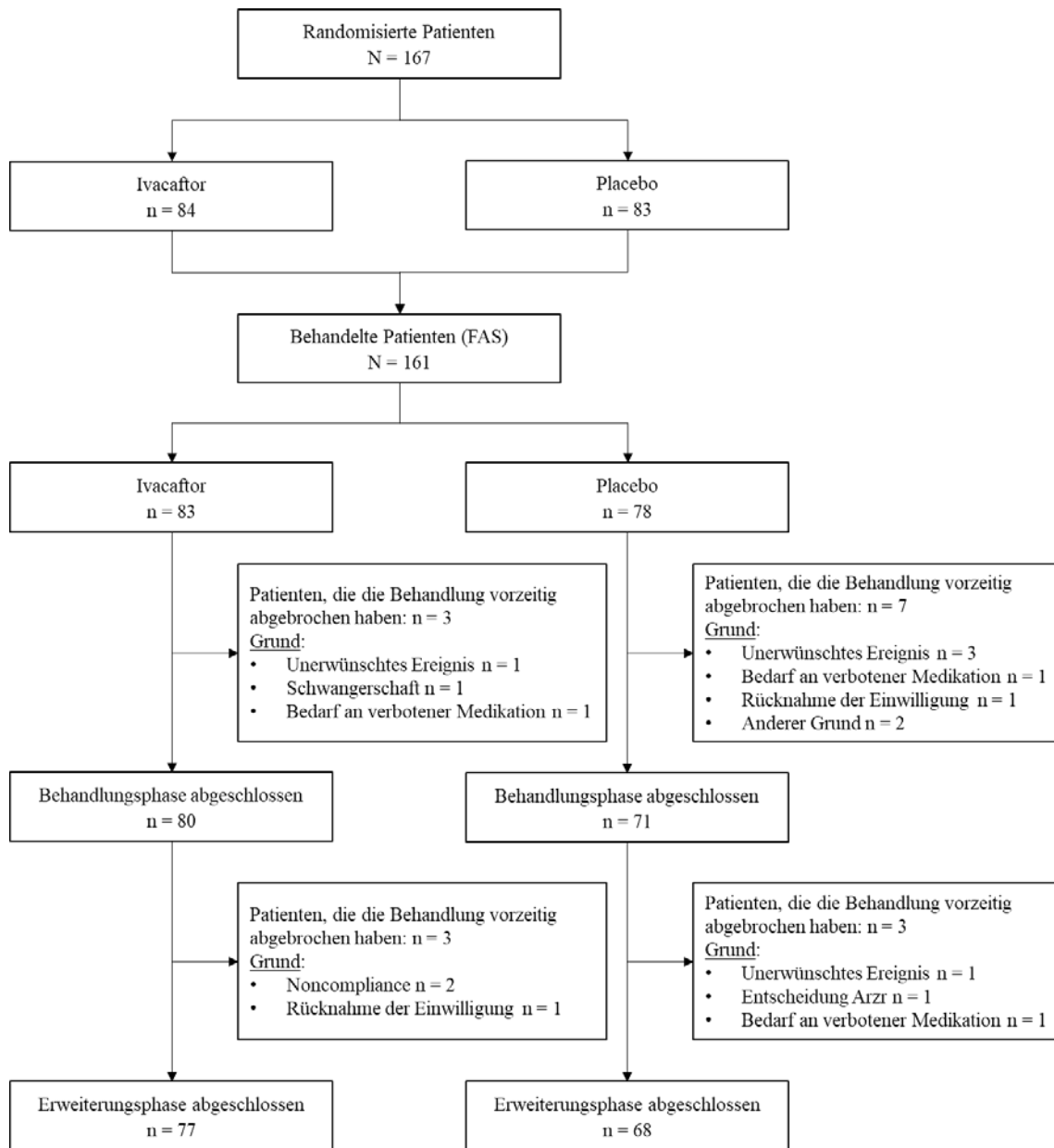


Abbildung 4-12: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX08-770-102

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-770-103

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Part A</u></p> <p>Ziel von Part A der Studie war die Untersuchung der PK einer oral verabreichten Einzeldosis Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK einer oral verabreichten Einzeldosis Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK der Metaboliten M1 und M6 einer oral verabreichten Einzeldosis Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen, falls möglich • Beurteilung der Sicherheit einer oral verabreichten Einzeldosis Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen <p><u>Part B</u></p> <p>Ziel von Part B der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach 24 Behandlungswochen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D CFTR Mutation auf mindestens einem Allel tragen.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach 24 Behandlungswochen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach 24 Behandlungswochen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen • Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach 48 Behandlungswochen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tertiäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK der Metaboliten M1 und M6 nach oral verabreichten Mehrfachdosen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen, falls möglich <p>Andere Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Machbarkeit von „Multiple Breath Washout“-Messungen im Rahmen einer Interventionsstudie bei jungen Kindern
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo- kontrollierte, Phase-III-Parallelgruppenstudie in 2 Teilen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen.</p> <p>Es sollten mindestens 8 Teilnehmer (von denen 3 Teilnehmer ein Alter zwischen 6 und 8 Jahren aufweisen mussten) in Studienpart A und mindestens 30 Teilnehmer (von denen 20 Teilnehmer ein FEV₁ von ≤ 90 % des erwarteten Normalwerts aufweisen mussten) in Studienpart B eingeschlossen werden.</p> <p>Zuteilungsverhältnis (nur relevant für Studienpart B): Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 in die mit 100 mg Ivacaftor und Placebo behandelten Studienarme randomisiert.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 (Studienprotokoll Version 2.0 vom 24.04.2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer 24-wöchigen Erweiterungsphase für Studienpart B, resultierend in einer Studiengesamtdauer von 48 Wochen zur Erhebung weiterer Sicherheitsdaten zu Ivacaftor über eine längere Behandlungsdauer und zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einnahme der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo), weiterhin gemäß Randomisierung von Tag 1 der Behandlungsphase des Studienparts B ○ Visiten in den Wochen 32, 40 und 48 des Studienparts B ○ Telefonischer Kontakt in den Wochen 28, 36 und 44 des Studienparts B • Änderung des sekundären Studienziels in Studienpart B zur Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor sowohl nach 24 Wochen (ursprüngliches Ziel) als auch nach 48 Wochen (hinzugefügt) der Behandlung zur Analyse weiterer Sicherheitsdaten, die in der Erweiterungsphase gesammelt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme eines weiteres sekundären Studienziels in Studienpart B: „Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach 48 Behandlungswochen bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die eine G551D-CFTR- Mutation auf mindestens einem Allel tragen“ zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor • Aufnahme eines weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunktes: „Absolute Veränderung der FEV₁% über 48 Wochen“ zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor • Änderung des tertiären Endpunkts „Therapie mit i. v. Antibiotika“ in „Therapie mit neuen oder anderen Antibiotika gegen sinopulmonale Symptome und Beschwerden“ • Aufnahme der Analyse der sekundären und tertiären Endpunkte aus Studienpart B in Woche 48 zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor • Aufnahme der Option einer Teilnahme an Studie 105 (Open-label Studie zur Beurteilung der Langzeitsicherheit der Behandlung mit Ivacaftor) für Patienten, die 48 Behandlungswochen in Studienpart B abgeschlossen haben • Klarstellung, welche der Patienten aus Studienpart B eine posttherapeutische Verlaufskontrollvisite (4 Wochen [± 7 Tage] nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation) sowie die Langzeit-Verlaufskontrollvisiten (für 2 Jahre nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation) wahrnehmen sollten • Aufnahme einer ambulanten EKG-Beobachtung als zusätzlicher Sicherheitsparameter des Studienparts B • Verlängerung der empfohlenen Dauer, während derer ein Patient unter einem stabilen Therapieregime und Medikamentenrestriktionen im Rahmen der Erweiterungsphase in Studienpart B verbleiben sollte, um verzerrende Faktoren in der Erweiterungsphase zu limitieren • Klarstellung, dass Patienten bezüglich ihrer studienbezogenen spirometrischen Ergebnisse im Studienverlauf verblindet bleiben sollten • Änderung der Definition pulmonaler Exazerbationen zur besseren Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien • Klarstellung, dass sich Patienten, deren Gebärfähigkeit sich im Studienverlauf einstellte, an die im Rahmen der Studie definierten empfängnisverhütenden Maßnahmen halten mussten • Änderung der vollständigen körperlichen Untersuchung zu der Visite an Tag -14 des Studienparts B (während der Einlaufphase) in eine abgekürzte körperliche Untersuchung, sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Änderung der abgekürzten körperlichen Untersuchung zur Visite an Tag 1 des Studienparts B in eine vollständige körperliche Untersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Dauer, während derer ein Patient im Studienpart B keine „nicht mit CF-assoziierte“ Erkrankung (Ausschlusskriterium 12) aufweisen durfte, von 6 auf 2 Wochen, um das Risiko von Screeningfehlern aufgrund interkurrenter Erkrankungen zu minimieren und gleichzeitig ein adäquates Zeitintervall nicht mit CF-assoziiertes klinischer Stabilität vor Beginn der Behandlungsphase zu gewährleisten • Streichen redundanter Ausschlusskriterien bezüglich der veränderten Antibiotikatherapie gegen pulmonale Exazerbationen in Studienpart B • Aufstellung zusätzlicher Details zum SAP in Studienpart B • Klarstellung des Zeitintervalls für Studienpart B, in dem relevante Angaben zur Patientenhistorie, zu vorherigen oder begleitenden medikamentösen Therapien und UEs gesammelt werden sollten <p>Zusätzliche länderspezifische Änderungen des Studienprotokolls, Version 2.0FR vom 12. August 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Kriteriums für einen Studienabbruch auf Patienten mit Arrhythmien oder Konduktanzanomalien mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 oder mehr, inklusive, aber nicht beschränkt auf ein verlängertes QTcF-Intervall • Aufforderung an die Prüfarzte, EKGs so schnell wie möglich auf Anomalien hin zu prüfen <p>Amendment 02 (Studienprotokoll Version 3.0 vom 31.08.2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhung der Obergrenze für ein geeignetes FEV₁ auf 105 % des erwarteten Normalwertes (Einschlusskriterium 3 für Studienparte A und B), um einer Überschätzung des prozentualen FEV₁ mittels der Knudson-Standards bei Teilnehmern zwischen 6 und 11 Jahren (siehe Abschnitt 9.2.2 des Studienprotokolls) entgegen zu wirken. ○ Streichen der Voraussetzung eines negativen Urinschwangerschaftstests vor der Randomisierung an Tag 1 (Einschlusskriterium 6 für Studienparte A und B) sowie Änderung der Voraussetzung eines negativen Schwangerschaftstests von Tag 1 zu Tag -14 für Teilnehmer aus Studienpart A, die an Studienpart B (Einschlusskriterium 1) teilnehmen wollten, um den Studienzentren zu ermöglichen, eine Teilnehmerin vor der Visite an Tag 1 zu randomisieren und dessen Studienmedikation vorzubereiten. Die Teilnehmerin musste dennoch an Tag 1 einen negativen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Urinschwangerschaftstest vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verkürzung der Dauer, während derer ein Teilnehmer keine akuten respiratorischen oder pulmonalen Exazerbationen oder Änderungen der Therapie der Atemerkkrankung vor Tag 1 der Studie aufweisen durfte (Ausschlusskriterium 1 für Teilnehmer aus Studienpart A, die an Studienpart B teilnehmen wollten und Ausschlusskriterium 2 für nur an Studienpart B teilnehmende Patienten), um das Risiko eines Screeningfehlers aufgrund interkurrenter Erkrankungen zu minimieren und gleichzeitig ein adäquates Intervall klinischer Stabilität vor Beginn der Behandlungsphase zu gewährleisten. ○ Verkürzung der Washout-Phase zwischen dem Abbruch einer hypertonen Salintherapie an Tag 1 dieser Studie von 6 auf 4 Wochen (Ausschlusskriterium 13 für an Studienpart A teilnehmende Patienten, Ausschlusskriterium 8 für Teilnehmer aus Studienpart A, die an Studienpart B teilnehmen wollten, Ausschlusskriterium 12 für nur an Studienpart B teilnehmende Patienten), um den Prüfärzten die Gelegenheit zu geben, den Abbruch der hypertonen Salintherapie und die assoziierten Risiken als studienbezogene Prozedur im Rahmen der Beschaffung der Einwilligungserklärung zu diskutieren. ○ Angabe, dass auch QTcF > 450 ms zum Zeitpunkt des Screenings Teilnehmer ausschloss (Ausschlusskriterium 7 für Teilnehmer aus Studienparten A und B), um das Risiko des Einschlusses von Patienten mit einer verborgenen QTc-Intervallverlängerung zu minimieren. ○ Streichen von „ODER Natriumkonzentration im Schweiß von ≥ 60 mmol/l in zumindest einer Messung“ (Einschlusskriterium 1 für an Studienpart A und lediglich an Studienpart B teilnehmende Patienten), weil dieser Wert alleine keine akzeptierte Größe für die Diagnose der CF darstellt. <ul style="list-style-type: none"> • Die Terminierung der Visite an Tag -14 ohne Bestätigung der klinischen Labor- und EKG-Ergebnisse wurde zugelassen, um denjenigen Teilnehmern zu entsprechen, die das Screening an Tag -15 wahrnehmen und am Folgetag (Tag -14) die Einlaufphase beginnen wollten. Anmerkung: Alle Messungen für Tag -14 mussten weiterhin erfolgen, inklusive der Spirometrie. • Aufnahme eines Urinschwangerschaftstests an Tag -14 für Patienten, die an Studienpart A teilnahmen und an Studienpart B teilnehmen wollten, als zusätzliche Sicherheitsbeurteilung, da die Zeitspanne zwischen dem Ende von Studienpart A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und der Einlaufphase von Studienpart B mehrere Monate betragen konnte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Zeitpunkte für die ambulanten EKG-Messungen, so dass die Teilnehmer vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in Studienpart B ein 48-stündiges Monitoring abschließen mussten, um eine robustere prätherapeutische (z. B. zu Studienbeginn) Messung des Herzrhythmus zu ermöglichen • Aktualisierung der in der Studie verwendeten CTCAE-Version zur Gradierung von UEs von Version 3.0 auf Version 4.0 • Aktualisierung der Richtlinien für die Bestimmung klinisch signifikanter anomaler Laborparameter, um alle im Rahmen der Studie durchgeführten Messungen einzuschließen • Aktualisierung und Klarstellung der Kriterien für einen Studienabbruch durch die Teilnehmer • Aktualisierung der Notfall-Ent-blindungsprozedur • Aktualisierung der Studienrestriktionen • Aktualisierung der Sponsordaten (Kontakt und Abteilungsname) • Klarstellung der Verblindung im Studienverlauf zur Gewährleistung der Integrität der Studiendaten • Klarstellung der Definition und Analyse anderer mit dem Ergebnis assoziierter Ereignisse (siehe tertiäre Endpunkte für Studienpart B) sowie der Analyse pulmonaler Exazerbationen • Klarstellung des Timings für die Standard-EKG-Messungen durch den Prüfarzt • Klarstellung der Datendokumentation für vorhergehende und begleitende medikamentöse Therapien sowie für UE • Aufnahme der Rationale für die Richtlinien und Empfehlungen zur Behandlung von Hautausschlägen <p>Amendment 03 (Studienprotokoll Version 4.0 vom 05.02.2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf den vorläufigen Ergebnissen aus Studienpart A wurde die zu verabreichende Dosis in den Abschnitten 2, 11.1.2 und 11.5 des Studienprotokolls für Studienpart B von 100 mg auf 150 mg erhöht. Eine Rationale wurde in den Abschnitten 6.2 und 9.2.3 des Studienprotokolls dargelegt. • Klarstellung, dass nicht alle Medikamente auf pflanzlicher Basis als Induktoren oder Inhibitoren des CYP-3A fungieren: Änderung des Ausschlusskriteriums 9 in Abschnitt 10.3.2 des Studienprotokolls und Ausschlusskriterium 13 in Abschnitt 10.4.2 des Studienprotokolls in zum Ausschluss führender „Verwendung von Inhibitoren oder Aktivatoren von CYP3A4, inklusive bestimmter Medikamente auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut)“. „Bestimmter“ wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auch in Abschnitt 11.10 des Studienprotokolls aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung insofern als der Gebrauch von untersagten Medikamenten (z. B. systemische Glukokortikoide) in der Behandlungsphase gegen Hautausschläge aufgrund potentieller Medikamenteninteraktionen zum Ausschluss eines Patienten führen konnte (Abschnitt 12.4.1.5 des Studienprotokolls) • Änderung insofern als der FEV₁-Wert zur stratifizierten Randomisierung in Studienpart B aus der Visite an Tag -14 des Studienparts B ermittelt wurde (Abschnitte 9.1.2.3, 11.3, 15.1 und 15.3.5.1 des Studienprotokolls) • Klarstellung, dass falls die Randomisierung für Studienpart B vor Tag 1 zur Vorbereitung der Studienmedikation zur Visite an Tag 1 stattfinden musste, diese so kurzfristig vor der Visite an Tag 1 wie möglich stattfinden sollte (Abschnitt 13.6.1 des Studienprotokolls) • Klarstellung, dass das prätherapeutische, digitale Standard-EKG an Tag 1 des Studienparts B am Tag vor Tag 1 stattfinden durfte, um eine Terminierung der Messungen zu ermöglichen (Abschnitt 13.6.1 des Studienprotokolls) • Angleichen der im gesamten Protokoll aufgeführten Informationen zu folgenden Messungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung in Tabelle 3-2 im Studienprotokoll, dass eine 24-stündige ambulante EKG-Messung zu den Visiten an Tag 15 sowie in den Wochen 24 und 40 stattfanden ○ Klarstellung in Tabelle 3-2, dass die letzte Dosis der Studienmedikation die am Abend des Tages vor der Visite in Woche 48 verabreichte Dosis darstellte ○ Klarstellung in Tabelle 3-2, dass der Kontakt mit dem IVRS/IWRS zur Randomisierung stattfand, bevor die spirometrischen Ergebnisse aus der Visite an Tag -14 des jeweiligen Patienten eingegeben wurden ○ Korrektur insofern als die vollständige körperliche Untersuchung vor der Visite in Woche 24 stattfand (Abschnitt 13.6.4.2 des Studienprotokolls) ○ Klarstellung in der Zusammenfassung, dass bei Teilnehmern, welche die Studie vorzeitig abbrechen, eine Visite zum vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt werden sollte (Abschnitt 2 des Studienprotokolls) • Aktualisierung der Beschreibung der Teilnehmerzahl in Studienpart B im Gesamtstudiendesign und dem Studienplan (Abschnitt 9.1 des Studienprotokolls), so dass „mind. 20 der 30 Teilnehmer mit ≤ 90 % des geschätzten FEV₁“ in Studienpart B eingeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>würden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass bei nicht in die Studie aufgenommenen Patienten, SUE solange erfasst würden, „bis der Patient als ungeeignet eingestuft wurde“ (Abschnitt 12.4.1.1 des Studienprotokolls) • Aktualisierung des Status der Ergebnisse aus Studie VX08-770-007 durch Streichen des Begriffs „vorläufig“ (Abschnitt 9.2.3 des Studienprotokolls) • Der Name der Sicherheitsgruppe bei Vertex wurde für das gesamte Protokoll in „Globale Patientensicherheit“ umbenannt. <p>Addendum 01 vom 03.11.2009</p> <p>Ein Addendum des klinischen Studienprotokolls wurde erstellt, um Unregelmäßigkeiten der Ventilation im Behandlungsverlauf entweder mit Ivacaftor oder Placebo bei Patienten mit CF zu beurteilen. Dieses Addendum war zentrumsspezifisch und wurde in Appendix 16.1.1 festgehalten.</p> <p>Amendment 04 (Studienprotokoll Version 5.0 vom 12.04.2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Studienprozesse bezüglich der LFT und der Überlegungen für eine Unterbrechung und einen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation, um die kontinuierliche Sicherheit der Patienten in der Studie zu gewährleisten. Diese Änderungen wurden als unmittelbare Sicherheitsmaßnahmen vor der Bewilligung der Protokolländerung implementiert. • Aufnahme obligatorischer LFT (ALT, AST, GGT, ALP und Gesamtbilirubin), durchzuführen alle 2 Wochen (\pm 3 Tage) während der Behandlungs- und Erweiterungsphase, solange die Patienten mit der Studienmedikation behandelt wurden. • Es wurde nachdrücklich empfohlen, dass Patienten mit neu aufgetretenen Anstiegen der ALT oder AST von $> 3 \times$ ULN mit klinischen Symptomen unter genaue Beobachtung gestellt würden, inklusive wiederholter bestätigender Tests innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach dem ersten Befund und, bei klinischer Indikation, nachfolgend genaues Monitoring der ALT- und AST-Werte. • Es wurden Kriterien für die Unterbrechung und den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation aufgenommen. Die Verabreichung der Studienmedikation musste sofort unterbrochen werden, und der medizinische Monitor musste unterrichtet werden, falls eines der folgenden Kriterien erfüllt war: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST $> 8 \times$ ULN ○ ALT oder AST $> 5 \times$ ULN für mehr als 2 Wochen <p>Eine genaue Untersuchung der potenziellen Ursachen sollte vorgenommen werden und der Patient</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bezüglich des klinischen Verlaufs beobachtet werden.</p> <p>Falls keine überzeugende alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis, Alkoholabusus) für die erhöhten Transaminasewerte identifiziert werden konnte, musste der Patient in Absprache mit dem medizinischen Monitor die Studie abbrechen, unabhängig davon, ob sich die ALT- oder AST-Werte verbesserten. Patienten, welche die Studie aufgrund erhöhter Transaminasewerte abbrechen, sollten nachbeobachtet werden, bis sich die Transaminasewerte normalisierten oder die Ausgangswerte wieder einstellten.</p> <p>Falls eine überzeugende alternative Ätiologie für die erhöhten Transaminasewerte identifiziert wurde und sich die Symptome und Laborwerte des Patienten verbesserten, konnte der Prüfarzt in Absprache mit dem medizinischen Monitor entscheiden, die Behandlung mit der Studienmedikation fortzusetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Entnahme einer PK-Probe zum Zeitpunkt der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch wurde aufgenommen, um einen potenziellen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber der Studienmedikation und dem Grund für den Studienabbruch zu erfassen. • Aktualisierung des Namens für die Sicherheitsabteilung bei Vertex von „Pharmakovigilanz“ in „Globale Patientensicherheit“ (für das gesamte Protokoll) • Aktualisierte Kontaktinformationen • Aktualisierung des Benachrichtigungsprozesses bei der Entblindung der individuellen Patientenidentifizierung in Fällen von Sicherheitsbedenken (Abschnitt 11.8.1 des Studienprotokolls): Die Prüfarzte wurden nicht über eine Entblindung in Kenntnis gesetzt. • Klarstellung bezüglich des Ausfüllens des CFQ-R zur Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch (Tabelle 3-2 sowie Abschnitt 13.8 des Studienprotokolls). Um potentielle Visiten zur Durchführung von LFT zu erfassen, mussten die Fragebögen zur Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden, falls 2 Wochen seit dem „letzten ausgefüllten Fragebogen“ statt der „letzten Visite“ vergangen waren. <p>Amendment 05 (Studienprotokoll Version 6.0 vom 09.07.2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Grundlage des Feedbacks von der FDA wurde ein zusätzlicher Punkt in Abschnitt 10.5 des Studienprotokolls (Ausschluss von Patienten aus der Studie) sowie Abschnitt 12.4.1.4 (Erhöhung der Leberfunktionswerte): Gesamtbilirubin > 2 x ULN und/oder klinischer Ikterus, gekoppelt mit einer Erhöhung der ALT oder AST > 3 x ULN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="772 280 1409 801">• In der Version 4 des Studienprotokolls vom 05. Februar 2010 wurde der für die Stratifikation der Randomisierung in Studienpart B verwendete Wert des FEV₁ zwischen der Screeningvisite und der Visite an Tag -14 versehentlich verändert, um die Stratifizierung zu einer Visite an alle an Studienpart B teilnehmenden Patienten anzugleichen. Die ursprüngliche Absicht dieser Änderung bestand darin, dass an Tag -14 ermittelte FEV₁ in die Subgruppenanalyse einfließen zu lassen, nicht es als Einschlusskriterium zu verwenden. Als Konsequenz wurde in dieser Version des Studienprotokolls das Einschlusskriterium 3 bei Patienten, die lediglich in Studienpart B eingeschlossen wurden, wieder in das FEV₁ zum Zeitpunkt des Screenings korrigiert (Abschnitt 10.4.1 des Studienprotokolls). <li data-bbox="772 815 1409 996">• In Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurde ein „X“ als Hinweis hinzugefügt, dass eine PK-Probe zur Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch entnommen wurde, wie in Fußnote „m“ und in den Abschnitten 12.5 und 13.8 des Studienprotokolls angegeben. <li data-bbox="772 1010 1409 1373">• Klarstellung der Verlaufskontrollvisiten für Patienten, die an Studie 105 teilnehmen wollten, aber nicht eingeschlossen wurden. In der vorherigen Version des Studienprotokolls fehlte die Beschreibung der Verlaufskontrollvisiten für Patienten, die an Studie 105 teilnehmen wollten, aber aus irgendeinem Grund nicht eingeschlossen wurden. Diese Patienten sollten eine Verlaufskontrollvisite und eine Langzeit-Verlaufskontrollvisite wahrnehmen. Dies wurde in Tabelle 3-2 (Abschnitt 2), der Abbildung 9-2 (Abschnitt 9.1.2) und den Abschnitten 9.1.2.5, 11.1.2, 12.3.2, 13.7.2.3, 13.9 und 13.10 klargestellt. <li data-bbox="772 1386 1409 1809">• In Abschnitt 12.4.1.1 im Studienprotokoll wurde ein Text abgeändert, um die Prozedur der Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung von SUE klarzustellen und diese mit den Praktiken der GPS-Abteilung bei Vertex abzugleichen. Während der Langzeit-Verlaufskontrollphase sollten alle SUE und geplanten Hospitalisierungen gesammelt werden, unabhängig der zugrundeliegenden Ursachen und im elektronischen Patientenerhebungsbogen dokumentiert werden. Von diesen SUE wurden nur diejenigen an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation (potenziell) in Verbindung standen. <li data-bbox="772 1823 1409 1977">• Zudem wurde in Abschnitt 12.4.2.2 im Studienprotokoll ein Text abgeändert, um die Prozedur der Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung von SUE klarzustellen und diese mit den Praktiken der GPS-Abteilung bei Vertex abzugleichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zu der Visite der Langzeit- Verlaufskontrollphase (Studienparte A und B) auftretende SUE sollten an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet werden, unabhängig der zugrundeliegenden Ursachen. Die während der Langzeit-Verlaufskontrollphase oder nach Studienende auftretenden SUE mussten nur dann an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet werden, wenn sie nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation (potenziell) in Verbindung standen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Abschnitt 12.5 des Studienprotokolls für Studienpart B wurden die Zeitpunkte für die Dokumentation der Verabreichungszeitpunkte und – daten der letzten 3 Dosen der Studienmedikation und deren Timing relativ zur Nahrungsaufnahme aktualisiert, so dass sie ungeplante PK-Visiten und die Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch einschlossen (zusätzlich zu Tag 15 und den Wochen 8, 16 und 24). Dies diente der Klarstellung, dass dieselben Daten für alle nach Tag 1 entnommen PK-Proben dokumentiert wurden. • In den Abschnitten 15.2.1 und 15.3.1 und an anderen geeigneten Stellen des Studienprotokolls fanden folgende Begriffsänderungen statt: „Analysis Population“ in Analysis „Set“ und „Intention-to-Treat Population“ in „Full Analysis Set“. Dies stellte die Konsistenz mit der ICH E9-Terminologie her. Zudem wurde die PPS-Definition abgeändert und der Abschluss der 16 Behandlungswochen (Studienpart B) sowie die Redundanz bei der Beschreibung schwerwiegender Protokollverletzungen entfernt. • In Abschnitt 15.3.3 des Studienprotokolls wurde klargestellt, dass die individuellen Patientendaten, die in den Datentabellen aufgeführt werden sollten, Daten aller Patienten enthalten sollten, die entweder eingeschlossen (Studienpart A) oder randomisiert (Studienpart B) wurden oder mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. • In den Abschnitten 15.3.5.1 und 15.3.5.2 wurden zusätzliche Klarstellungen der geplanten Analysen formuliert: Angabe, dass der Anteil FEV₁ am erwarteten Normalwert („percent predicted FEV₁“) in das Modell mit gemischten Effekten für die Analyse des primären Endpunktes eingeschlossen wurde; Angabe, dass eine angemessene, strukturierte Kovarianzmatrix, wie eine zusammengesetzte Symmetrie, bei Vorliegen einer Konvergenz der unstrukturierten Kovarianzmatrix angenommen werden sollte; Austausch des Wortlauts „mild mutation“ gegen „nonsevere mutation“; Streichen des Textes bezüglich einer Zusammenführung und Zusammenfassung der Daten nach Herkunftsland; Angabe, dass eine zusätzliche Adjustierung der Ausgangswerte für die Analyse der Veränderung von Werten relativ zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert bezüglich der Chloridkonzentration im Schweiß und CFQ-R verwendet wurde; Angabe, dass das Modell mit gemischten Effekten für die Analyse der Änderungsrate des Körpergewichts mithilfe der Adjustierungen für Alter, z-Score des Körpergewichts und Anteil FEV₁ am erwarteten Normalwert zu Studienbeginn erfolgte.</p> <ul style="list-style-type: none"> In Abschnitt 15.3.6.1 des Studienprotokolls wurde die Definition für TEAE aus Gründen der Klarheit und Konsistenz mithilfe der Definition für UE aus Abschnitt 12.4.1 abgeändert. Der abgeänderte Wortlaut ist der folgende: „TEAE, definiert als UE, die mit dem Anfangsdatum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der Verlaufskontrollvisite auftraten oder deren Schweregrad zunahm, wurden zusammengefasst“. Konsolidierung der Appendizes B bis D in einen einzelnen Appendix (Appendix B: Zusammenfassung der Protokolländerungen in Abschnitt 20 des Studienprotokolls), um das weitere Management des Protokolls zu erleichtern. Zudem wurde in Abschnitt 20 des Studienprotokolls eine Tabelle aufgenommen, die alle vorhergehenden Protokollversionen und Daten auflistete. <p>Amendment 06 (Studienprotokoll Version 7.0 vom 13.11.2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> In den vorhergehenden Versionen des Studienprotokolls sollten die LFT in Studienpart B alle 2 Wochen (\pm 3 Tage) innerhalb der ersten 24 Wochen und über die Woche 24 hinaus alle 12 Wochen (als Teil der geplanten Sicherheitslaboruntersuchungen) durchgeführt werden. Für die Studien zu Ivacaftor (VX08-770-102, VX08-770-103 und VX08-770-104) wurde eine zusammenfassende Übersicht der bis zum derzeitigen Zeitpunkt erhobenen LFT-Daten durch Vertex und das unabhängige DMC erstellt. Die verfügbaren Daten legten die Vermutung nahe, dass an den meisten, wenn nicht sämtlichen, der in den klinischen Studien ermittelten klinisch signifikanten Erhöhungen der Transaminasen andere Faktoren als die Studienmedikation beteiligt waren oder diese auslösten. Um die Belastung der Patienten einzuschränken und gleichzeitig ein angemessenes Maß an Sicherheit zu gewährleisten wurde das Intervall für das LFT-Monitoring entsprechend von alle 2 Wochen (\pm3 Tage) auf alle 4 Wochen (\pm3 Tage) von Woche 4 bis Woche 24 verlängert. Die Häufigkeit der LFT über Woche 24 hinaus wurde von alle 12 Wochen (als Teil der geplanten Sicherheitslaboruntersuchungen) auf alle 4 Wochen reduziert, um sicherzustellen, dass die Patienten im Studienverlauf und während sie die Studienmedikation einnahmen, auf mögliche Lebertoxizität hin beobachtet wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diese Änderungen wurden in Tabelle 3-2 und in den Abschnitten 2, 9.1.2.3, 9.1.2.4, 12.4.3.1, 13.6 sowie 13.7 des Studienprotokolls festgehalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Text in den Abschnitten 12.4.1.1 und 12.4.2.2 des Studienprotokolls wurde abgeändert, um die Richtlinien für die Berichterstattung über SUE an die GPS-Abteilung bei Vertex an die Richtlinien für die Erhebung von SUE in der klinischen Datenbank während der Langzeit-Verlaufskontrollphase in Studienpart B anzugleichen. Während der Langzeit-Verlaufskontrollphase wurden sämtliche SUE und geplanten Hospitalisierungen erhoben und im elektronischen Patientenerhebungsbogen festgehalten, unabhängig von deren Ursache. Die vorhergehende Protokolländerung (Version 6.0) forderte, dass nur diejenigen SUE an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet wurden, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation (potenziell) in Verbindung standen. Nach weiterer Prüfung wurde entschieden, dass alle während der gesamten Studiendauer auftretenden SUE an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet werden sollten, unabhängig von deren Ursache, wie in Version 5.0 des Studienprotokolls und früher beschrieben. • Änderung des sekundären Endpunktes „Rate der Veränderung des Körpergewichts bis zu den Wochen 24 und 48“ in „Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert in den Wochen 24 und 48“. Die Analyse der Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert sollte die primäre Analyse des sekundären Endpunktes darstellen. Diese Revision wurde durchgeführt, um aus den statistischen Methoden die gewünschte klinische Auswertbarkeit ableiten zu können. Diese Änderung wurde in den Abschnitten 2, 8.2.1.2, 9.2.5 und 15.3.5.2.4 des Studienprotokolls festgehalten. • Streichen der auf der Worst-Case Carried Forward Methode basierenden ANCOVA-Sensitivitätsanalyse und Aufnahme der PMM-Analyse aus Abschnitt 15.3.5.1 des Studienprotokolls. Die Änderungen wurden durchgeführt, um die Sensitivitätsanalyse dahingehend zu verfeinern, dass der Fokus auf den sinnvollsten Methoden zur Erfassung der Auswirkung fehlender Daten auf die Wirksamkeit bestand. Die auf der Worst-Case Carried Forward Methode basierenden ANCOVA wurde als zu konservativ eingestuft und die PMM-Analyse wurde hinzugefügt, weil sie die Einschätzung einer potentiellen Auswirkung von Abbruchmustern auf die Wirksamkeit und eine Beurteilung erlaubt, ob die Daten MAR waren. • Streichen der Genotyp-Subgruppenanalyse (d. h. G551D/schwerwiegende Mutation vs. G551D/nicht-schwerwiegende Mutation) aus Abschnitt 15.3.5.1 des Studienprotokolls für den primären Endpunkt, da der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Großteil der Patienten als Träger von G551D/F508del-Mutationen genotypisiert wurde und die Patienten daher nicht in sinnvolle Subgruppen eingeteilt werden konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Subgruppenanalyse für den Schweregrad des FEV₁ an Tag -14 in Abschnitt 15.3.5.1 des Studienprotokolls, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Subgruppen nach dem Schweregrad des FEV₁ zu Studienbeginn definiert wurden. Diese Änderung wurde vorgenommen, um den Zeitpunkt der Subgruppenanalyse mit dem prätherapeutischen Zeitpunkt der Analyse anderer Variablen abzustimmen. • Änderung der Parameter für das LME-Modell in Abschnitt 15.3.5.2.4 des Studienprotokolls von „mit einem zufälligen Schnittpunkt und einer zufälligen Steigung bezüglich der Behandlung, Visite (Studientage) und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte mit einer Adjustierung nach Alter und Anteil am erwarteten Normalwert des Schweregrades des FEV₁ an Tag -14“ in „mit der Behandlung als fixen Effekt und der Visite (Studientage) und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als zufällige Effekte mit Adjustierung nach Alter und Anteil am erwarteten Normalwert des Schweregrades des FEV₁ zu Studienbeginn“. Die Änderung der Effektarten für die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlung wurde eingeführt, um dem über die Zeit erwarteten linearen Trend bezüglich des Körpergewichts der Patienten Rechnung zu tragen. Die Änderung der Wahl des Zeitpunkts für den Anteil am erwarteten Normalwert des Schweregrades des FEV₁ wurde vorgenommen, um den Zeitpunkt der Subgruppenanalyse mit dem prätherapeutischen Zeitpunkt der Analyse anderer Variablen abzustimmen. <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Der SAP wurde vor der Sperrung der Datenbank und der Entblindung der Studie finalisiert und beschreibt die geplanten statistischen Analysen. Änderungen an der zuletzt bewilligten Version des Studienprotokolls (Version 7.0 vom 13.11.2010) bestanden aus den folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Analyse der Ereigniszahlen von der Poisson-Regression mit robuster Varianz in die negative Binomial-Regression, weil letztere unter regulatorischen Bedingungen generelle Akzeptanz findet • Streichen der Interaktionsterme für alle MMRM-Analysen, weil das Haupteffektmodell unter regulatorischen Bedingungen generelle Akzeptanz findet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Sperre der Datenbank und die nachfolgende Analyse wurde basierend auf den Daten der ersten 24 Behandlungswochen vorgenommen, während die doppelblinde Erweiterungsphase von Woche 25 bis 48 weiter lief. Zur Wahrung der Studienintegrität wurde das Personal von Vertex, das zur Analyse und Berichterstattung der Daten aus Woche 24 entblindet wurde, für die Erweiterungsphase vom Zeitpunkt der Entblindung bis zur Sperre der Datenbank für Woche 48 ausgetauscht. Sämtliche Details sind dem Plan zur Wahrung der Verblindung der Studie nach der primären Analyse nach 24 Wochen in Appendix 16.1.9 des Studienprotokolls zu entnehmen. • Streichen der Untersuchung des Lung Clearance Index mittels parametrischer oder nichtparametrischer Methoden aufgrund der geringen Teilnehmerzahl an der Unterstudie. Die erwartete Teilnehmerzahl betrug 8 Patienten, es wurden jedoch nur 3 Patienten eingeschlossen (nach Abschluss des Einschlussverfahrens). Daher bestand die statistische Analyse lediglich aus den individuellen Patientendatentabellen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an Part A der Studie</p> <p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <p>Jeder Teilnehmer, der an Teil A der Studie teilnahm, musste folgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Teilnehmer mit nachgewiesener CF, definiert als <ul style="list-style-type: none"> • Konzentration von Chlorid im Schweiß ≥ 60 mmol/l, ermittelt durch quantitative Pilocarpin-Iontophorese <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 CF auslösende Mutationen (im Patientenbogen des Teilnehmers dokumentiert) UND • Chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale oder den Ernährungszustand betreffende Anomalien 2. Unbedingtes Vorliegen der G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel (auf dem zweiten Allel war jede bekannte oder unbekannt Mutation zulässig) 3. FEV₁ zwischen 40 % und 105 % (inklusive) des geschätzten Standardwerts für das jeweilige Alter, Geschlecht und die Körpergröße (Knudson-Standards, siehe Abschnitt 9.5.4.1 des Protokolls) zum Zeitpunkt des Screenings

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Alter zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) zum Zeitpunkt der Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung für Teil A sowie Datum der Zustimmung des Teilnehmers</p> <p>5. Gewicht ≥ 15 kg ohne Schuhe zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>6. Gebärfähige Frauen mussten einen negativen Serumschwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen.</p> <p>7. Geschlechtsreife und sexuell aktive Teilnehmer mussten sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. aufgestellten Vorgaben zur Verhütung halten.</p> <p>8. Serumchemie, Hämatologie, Koagulationsparameter und Ergebnisse der Urinanalyse zum Zeitpunkt des Screenings ohne klinisch relevante Anomalien, welche die Studienuntersuchungen nach Meinung des Prüfarztes beeinflussen konnten</p> <p>9. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten nach Meinung des Prüfarztes in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen des Protokolls zu verstehen sowie sicherzustellen, dass der Teilnehmer sich an das Studienprotokoll hielt und die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschloss.</p> <p>10. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten eine unterschriebene Einverständniserklärung abgeben, und die Zustimmung des Teilnehmers musste eingeholt werden. Die Einverständniserklärung und die Zustimmung mussten für die Studienparte A und B getrennt abgegeben werden.</p> <p>11. Fähigkeit, Tabletten zu schlucken.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustand in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen können</p> <p>2. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Therapieänderungen (inkl. Antibiotika) bei Atemwegserkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienparts A</p> <p>3. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die vorhaben, schwanger zu werden oder nicht willens sind, sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. definierten Vorgaben zur Verhütung zu halten</p> <p>4. Hämoglobin < 10 g/dl zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>5. Anomale Leberfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als $\geq 3 \times$ ULN von 3 oder mehr der folgenden Parameter: Aspartat- Aminotransferase (AST) im Serum, Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum, GGT, ALP im Serum, Gesamtbilirubin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Anomale Nierenfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als Kreatinin-Clearance < 89 ml/min/1,74 m² mittels der Counahan-Barratt-Gleichung</p> <p>7. Verlängertes QT/QTc-Intervall mit Korrektur nach Fridericia (QTcF) > 450 ms in der Patientenhistorie oder QTcF > 450 ms zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>8. Hämatologische oder Festorgan-Transplantation in der Patientenhistorie</p> <p>9. Kolonisierung von Mikroorganismen zum Zeitpunkt des Screenings, die mit einer besonders schnellen Verschlechterung der Atemfunktion assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, und Mycobacterium abscessus.)</p> <p>10. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. Eine Washout-Phase von ≥ 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanz oder 30 Tage mussten vor dem Screening vergangen sein, je nachdem, welche Zeitspanne länger war.</p> <p>11. Jegliche „nicht mit CF-assoziierte“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studien-medikation). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schweres oder nicht schweres) Leiden (z. B. Gastroenteritis).</p> <p>12. Änderung der Behandlung mit systemischen Antibiotika aufgrund einer Veränderung der pulmonalen Symptome innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienparts A</p> <p>13. Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (Patienten, welche die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung abbrechen waren für diese Studie geeignet, falls sie eine Washout-Phase von 4 Wochen vor Tag 1 [erste Dosis der Studienmedikation] vorwiesen).</p> <p>14. Gleichzeitige Verwendung von Inhibitoren oder Aktivatoren von CYP3A4, inklusive bestimmter Medikamente auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) und/oder Grapefruits oder Grapefruitsaft. Die Patienten mussten die Einnahme dieser Substanzen 14 Tage vor Tag 1 des Studienparts A abgebrochen haben und auf die Einnahme derselben bis zur Verlaufskontrollvisite des Studienparts A verzichten.</p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an Part B der Studie derjenigen Patienten, welche die Kriterien für Teil A erfüllt hatten</p> <p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <p>1. Gebärfähige Frauen mussten an Tag -14 des Studienparts B einen negativen Serumschwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Geschlechtsreife und sexuell aktive Teilnehmer mussten sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. aufgestellten Vorgaben zur Verhütung halten.</p> <p>3. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten nach Meinung des Prüfarztes in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen des Protokolls zu verstehen sowie sicherzustellen, dass der Teilnehmer sich an das Studienprotokoll hielt und die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschloss.</p> <p>4. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten eine unterschriebene Einverständniserklärung für Studienpart B abgeben, und die Zustimmung des Teilnehmers musste eingeholt werden.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Therapieänderungen (inklusive Antibiotika) bei Atemwegserkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienparts B (Teilnehmer, die an Studienpart A teilgenommen hatten mussten an Tag -14 des Studienparts B ein FEV₁ vorweisen, das demjenigen zum Zeitpunkt des Screenings aus Studienpart A ungefähr entsprach) Anmerkung: Falls notwendig konnte die Aufnahme in Studienpart B verzögert werden, bis dieses Kriterium erfüllt war.</p> <p>2. An Tag -14 des Studienparts B: Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die nicht willens waren, sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. definierten Vorgaben zur Verhütung zu halten</p> <p>3. Hämoglobin < 10 g/dl an Tag -14 des Studienparts B Anmerkung: Labormessungen mussten an Tag -14 nicht wiederholt werden, falls die Verlaufskontrollvisite aus Studienpart A innerhalb von 3 Monaten vor Tag -14 des Studienparts B abgeschlossen war.</p> <p>4. Anomale Leberfunktionswerte an Tag -14, definiert als $\geq 3 \times$ ULN von 3 oder mehr der folgenden Parameter: AST im Serum, ALT im Serum, GGT, ALP im Serum, Gesamtbilirubin Anmerkung: Labormessungen mussten an Tag -14 nicht wiederholt werden, falls die Verlaufskontrollvisite aus Studienpart A innerhalb von 3 Monaten vor Tag -14 des Studienparts B abgeschlossen war.</p> <p>5. Anomale Nierenfunktionswerte an Tag -14, definiert als Kreatinin-Clearance < 89 ml/min/1,74 m² mittels der Counahan-Barratt-Gleichung Anmerkung: Labormessungen mussten an Tag -14 nicht wiederholt werden, falls die Verlaufskontrollvisite aus Studienpart A innerhalb von 3 Monaten vor Tag -14 des Studienparts B abgeschlossen war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Jegliche „nicht mit CF-assoziierte“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schweres oder nicht schweres) Leiden (z. B. Gastroenteritis) Anmerkung: Falls notwendig konnte die Aufnahme in Studienpart B verzögert werden, bis dieses Kriterium erfüllt war.</p> <p>7. Inhalation hypertonischer Kochsalzlösung (Patienten, welche die Inhalation hypertonischer Kochsalzlösung abbrechen waren für diese Studie geeignet, falls sie eine Washout-Phase von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienparts B [erste Dosis der Studienmedikation] vorwiesen).</p> <p>8. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor Tag -14 des Studienparts B. Eine Washout-Phase von ≥ 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanz oder 30 Tage mussten vor dem Screening vergangen sein, je nachdem, welche Zeitspanne länger war. Teilnehmer, welche Teil B der Studie nach der Randomisierung abbrechen, durften nicht erneut eingeschlossen werden.</p> <p>9. Gleichzeitige Verwendung von Inhibitoren oder Aktivator von CYP3A4, inklusive bestimmter Medikamente auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) und/oder Grapefruits oder Grapefruitsaft. Die Patienten mussten die Einnahme dieser Substanzen 14 Tage vor Tag 1 des Studienparts B abgebrochen haben und auf die Einnahme derselben bis zu Woche 48 oder bis zur Visite bei einem etwaigen vorzeitigen Studienabbruch verzichten</p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme ausschließlich an Part B der Studie</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>1. Männliche oder weibliche Teilnehmer mit nachgewiesener CF, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konzentration von Chlorid im Schweiß ≥ 60 mmol/l, ermittelt durch quantitative Pilocarpin-Iontophorese ODER 2 CF auslösende Mutationen (im Patientenbogen des Teilnehmers dokumentiert) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale oder den Ernährungszustand betreffende Anomalien <p>2. Unbedingtes Vorliegen der G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel (auf dem zweiten Allel war jede bekannte oder unbekannt Mutation zulässig)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. FEV₁ zwischen 40 % und 105 % (inklusive) des geschätzten Standardwerts für das jeweilige Alter, Geschlecht und die Körpergröße (Knudson-Standards, siehe Abschnitt 9.5.4.1 des Protokolls) zum Zeitpunkt des Screenings 4. Alter zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) zum Zeitpunkt der Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung für Studienpart B und ggf. Datum der Zustimmung des Teilnehmers 5. Gewicht \geq 15 kg ohne Schuhe zum Zeitpunkt des Screenings 6. Gebärfähige Frauen mussten einen negativen Serumschwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen. 7. Geschlechtsreife und sexuell aktive Teilnehmer mussten sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. aufgestellten Vorgaben zur Verhütung halten. 8. Serumchemie, Hämatologie, Koagulationsparameter und Ergebnisse der Urinanalyse zum Zeitpunkt des Screenings ohne klinisch relevante Anomalien, welche die Studienuntersuchungen nach Meinung des Prüfarztes beeinflussen konnten 9. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten nach Meinung des Prüfarztes in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen des Protokolls zu verstehen sowie sicherzustellen, dass der Teilnehmer sich an das Studienprotokoll hielt und die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschloss. 10. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten eine unterschriebene Einverständniserklärung für die Teilnahme an Studienpart B abgeben, und die Zustimmung des Teilnehmers musste eingeholt werden. 11. Fähigkeit, Tabletten zu schlucken. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustand in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen können 2. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Therapieänderungen (inklusive Antibiotika) bei Atemwegserkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienparts B 3. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die vorhaben, schwanger zu werden oder nicht willens sind, sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. definierten Vorgaben zur Verhütung zu halten 4. Hämoglobin $<$ 10 g/dl zum Zeitpunkt des Screenings

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 5. Anomale Leberfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als $\geq 3 \times$ ULN von 3 oder mehr der folgenden Parameter: AST im Serum, ALT im Serum, GGT, ALP im Serum, Gesamtbilirubin 6. Anomale Nierenfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als Kreatinin-Clearance < 89 ml/min/1,74 m² mittels der Counahan-Barratt-Gleichung 7. Verlängertes QT/QTc-Intervall mit Korrektur nach Fridericia (QTcF) > 450 ms in der Patientenhistorie oder QTcF > 450 ms zum Zeitpunkt des Screenings 8. Hämatologische oder Festorgan-Transplantation in der Patientenhistorie 9. Kolonisierung von Mikroorganismen zum Zeitpunkt des Screenings, die mit einer besonders schnellen Verschlechterung der Atemfunktion assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, und Mycobacterium abscessus) 10. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. Eine Washout-Phase von ≥ 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanz oder 30 Tage mussten vor dem Screening vergangen sein, je nachdem, welche Zeitspanne länger war. Teilnehmer, welche Teil B der Studie nach der Randomisierung abbrachen, durften nicht erneut eingeschlossen werden. 11. Jegliche „nicht mit CF-assoziierte“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 des Studienparts B. „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schweres oder nicht schweres) Leiden (z. B. Gastroenteritis). 12. Inhalation hypertotonischer Kochsalzlösung (Patienten, welche die Inhalation hypertotonischer Kochsalzlösung abbrachen waren für diese Studie geeignet, falls sie eine Washout-Phase von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienparts B [erste Dosis der Studienmedikation] vorwiesen). 13. Gleichzeitige Verwendung von Inhibitoren oder Aktivatoren von CYP3A4, inklusive bestimmter Medikamente auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) und/oder Grapefruits oder Grapefruitsaft. Die Patienten mussten die Einnahme dieser Substanzen 14 Tage vor Tag 1 des Studienparts B abgebrochen haben und auf die Einnahme derselben bis zu Woche 48 oder bis zur Visite bei einem etwaigen vorzeitigen Studienabbruch verzichten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die vorliegende Studie wurde von Vertex Pharmaceuticals Inc. gesponsort und an 24 Studienzentren in Nordamerika, Europa und Australasien durchgeführt. Im Rahmen von Studienpart A wurde von 8 Zentren in den USA mind. 1 Teilnehmer eingeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im Rahmen von Studienpart B schlossen die Zentren in Nordamerika, Europa und Australasien mind. 1 Teilnehmer ein.</p> <p>2 Studienzentren (1 Studienzentrum in Nordamerika sowie 1 Studienzentrum in Europa) nahmen an der Multiple Breath Washout-Unterstudie teil.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Part A (PK)</p> <p>An Tag 1 des Studienparts A erhielten alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, eine orale Einzeldosis von 100 mg Ivacaftor.</p> <p>Part B</p> <p>In Studienpart B wurden die Teilnehmer, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, innerhalb des Stratum „Anteil am erwarteten Normalwert des FEV₁“ im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Die Patienten erhielten orale Dosen von 150 mg q12h Ivacaftor oder Placebo. Dieses Dosisregime basierte auf den vorläufigen PK-Daten aus Studienpart A. Die Studienmedikation wurde für einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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>	<p>Part A</p> <p>PK-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK von Ivacaftor sowie der Metabolite M1 und M6 Erhebungszeitpunkte: Tag 1 und Tag 2. <p>Sicherheits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung von UE und SUE Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Tag 2 und zum Follow-Up Besuch. • Dokumentation anomaler Laborwerte (z. B. Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinalysen) Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Tag 2. • Erstellung standardisierter EKGs Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Tag 2. • Erhebung der Vitalparameter Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Tag 2 und zum Follow-Up Besuch. • Körperliche Untersuchungen Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Tag 2 und zum Follow-Up Besuch.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Part B</u></p> <p>PK-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK von Ivacaftor sowie seiner Metabolite M1 und M6 Erhebungszeitpunkte: An Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, und zur Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch. • Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierung von Ivacaftor sowie der Metabolite M1 und M6 Erhebungszeitpunkte: An Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, und zur Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch. <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der FEV₁% über 24 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zu den Langzeit Follow-Up Besuchen. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung FEV₁% über 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zu den Langzeit Follow-Up Besuchen. • Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: An Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40 und Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch. • Veränderung der Punktzahl im CFQ-R über 24 und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40 und Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch. • Absolute Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert nach 24 und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zu den Langzeit Follow-Up Besuchen. <p>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten pulmonaler Exazerbationen über 24 Wochen und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückgang des FEV₁ über 24 Wochen und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zu den Langzeit Follow-Up Besuchen. • Absolute Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert über 24 Wochen und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zum Follow-Up Besuch. • Anzahl der Hospitalisierungen über 24 Wochen und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch. • Ambulante Arztbesuche aufgrund von CF über 24 Wochen und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch. • Antibiotikatherapie aufgrund sinopulmonaler Symptome und Beschwerden über 24 Wochen und 48 Wochen Erhebungszeitpunkte: In der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch. <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung von UE und SUE Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch, zum Follow-Up Besuch, und SUE auch zum Langzeit Follow-Up Besuch. • Dokumentation anomaler Laborwerte (z. B. Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinanalysen) Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zum Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstellung standardisierter EKGs Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zum Follow-Up Besuch. • Ambulantes EKG-Monitoring Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch. • Erhebung der Vitalparameter Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zum Follow-Up Besuch. • Körperliche Untersuchungen (vollständig oder abgekürzt) Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, in der Run-in Phase, an Tag 1, Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48, ggf. zum Early-Termination Besuch und zum Follow-Up Besuch.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen der Zielkriterien am 24.04 2009 im Rahmen des Amendments 01</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des sekundären Studienziels in Studienpart B zur Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor sowohl nach 24 Wochen (ursprüngliches Ziel) als auch nach 48 Wochen (hinzugefügt) der Behandlung zur Analyse weiterer Sicherheitsdaten, die in der Erweiterungsphase gesammelt wurden • Aufnahme eines weiteren sekundären Studienziels in Studienpart B: „Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor nach 48 Behandlungswochen bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die eine G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen“ zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor • Aufnahme eines weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunktes: „Absolute Veränderung der FEV₁% über 48 Wochen“ zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor • Änderung des tertiären Endpunktes „Therapie mit i. v. Antibiotika“ in „Therapie mit neuen oder anderen Antibiotika gegen sinopulmonale Symptome und Beschwerden“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für Studienpart A war die Aufnahme von mindestens 8 Patienten geplant (von denen mindestens 3 Patienten ein Alter zwischen 6 und 8 Jahren aufweisen mussten). Für diesen Studienpart wurde keine formale Fallzahlbestimmung vorgenommen. Die in der Evaluationsphase gewählte Fallzahl wurde jedoch als adäquat betrachtet, um die pharmakokinetischen Studienziele erreichen zu können.</p> <p>Für Studienpart B sollten mindestens 30 Patienten (einige konnten nach Abschluss von Studienpart A eintreten) eingeschlossen werden. Mindestens 20 der in Studienpart B randomisierten Patienten mussten an Tag -14 ein $FEV_1 \leq 90\%$ des erwarteten Normalwerts aufweisen. Die Fallzahl von mindestens 30 an Studienpart B teilnehmenden Patienten basierte auf der Verfügbarkeit der Patientenpopulation und nicht auf statistischen Überlegungen. Daher bestand keine Teststärke zur Ermittlung signifikanter Behandlungseffekte. In Teil B der Multiple Breath Washout-Unterstudie betrug die erwartete Teilnehmerzahl 8 Patienten. Diese Fallzahl wurde basierend auf der erwarteten Verfügbarkeit der Patientenpopulation an den beiden Studienzentren bestimmt.</p> <p>Das Ziel der vorliegenden Studie war die Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren sowie eine auf diese Altersgruppe bezogene Untersuchung der Vergleichbarkeit des in Studie 102 ermittelten Behandlungseffekts. Auf Grundlage der Daten des Patientenregisters der US Cystic Fibrosis Foundation und gemäß Schätzungen der Patientenzahlen mit der G511D-Mutation in Europa repräsentieren 30 Teilnehmer etwa 35 % der geeigneten an CF leidenden Patienten mit einer leichten bis moderaten Lungenerkrankung in Nordamerika, Europa und Australasien im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer G551D-Mutation auf mindestens einem Allel. (Anmerkung: Da es sich bei den teilnehmenden Studienzentren nur um eine Untergruppe derjenigen aus dem CF-Register handelte, repräsentierte die Fallzahl von 30 Teilnehmern einen höheren Anteil [$> 35\%$] geeigneter Patienten).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen</p> <p>Es wurden 2 Sicherheitsgutachten durch das DMC durchgeführt. Das DMC begutachtete dabei die Sicherheit, nachdem 10 Patienten 8 Behandlungswochen abgeschlossen hatten, und ein weiteres Mal nachdem 15 Patienten 24 Behandlungswochen abgeschlossen hatten. Die erste Begutachtung wurde am 23. August 2010 abgeschlossen, die zweite am 14. Dezember 2010.</p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von unverblindeten Sicherheitsdaten und unterstützende Daten für die Patientensicherheit beurteilt. An sämtlichen geplanten Zeitpunkten wurden ausschließlich deskriptive Analysen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt ohne formale Tests zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In beiden Fällen wurde vom DMC die Empfehlung ausgesprochen, die Studie ohne Änderungen fortzusetzen.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Schwangerschaft eines weiblichen Patienten oder des weiblichen Partners eines männlichen Patienten • Entblindung der Zuteilung der Studienbehandlung für den Patienten, das Personal des Studienzentrums oder das Personal bei Vertex • Auftreten einer Arrhythmie oder einer Konduktanzanomalie bei einem Patienten, inklusive (aber nicht begrenzt auf) ein verlängertes QTcF-Intervall mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 oder mehr • Auftreten von erhöhten Werten für <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT, Aspartat-Aminotransferase (AST) von > 8 x ULN oder ○ ALT oder AST >5 x ULN für mehr als 2 Wochen oder ○ Gesamtbilirubin > 2 x ULN und/oder klinischer Ikterus zusammen mit ALT und AST > 3 x ULN ○ Keine überzeugende alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis, Alkoholabusus) für erhöhte Transaminasewerte, unabhängig von einer Verbesserung der ALT- oder AST-Werte • Beendigung der Studie durch Vertex, das DMC oder eine Regulationsbehörde <p>Nach Absprache mit dem Prüfarzt und dem medizinischen Monitor konnte die Teilnahme eines Patienten bei Eintreten einer der folgenden Gründe beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manifestation eines medizinischen Zustandes, für deren Behandlung eine langfristige Begleittherapie mit einem der untersagten Medikamente notwendig war • Langfristige Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation • Auftreten eines lebensbedrohlichen UEs oder eines SUEs, welches den Patienten einem unmittelbaren Risiko aussetzte • Unzureichende Compliance des Patienten • Erhöhung der Werte im LFT auf 3 x ULN (bei normalen Ausgangswerten) oder eine Erhöhung über 5 x ULN (unabhängig davon, ob die Ausgangswerte normal waren)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungslisten wurden von Vertex mithilfe der Software SAS, Version 9.13 generiert (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina, USA).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden den Gruppen im Verhältnis 1:1 innerhalb der durch die Schweregrade des FEV ₁ % definierten Strata (< 70 %, 70-90 % und > 90 % des erwarteten Normalwertes) zugeteilt. Die Strata wurden anhand der an Tag -14 gemessenen FEV ₁ %- Werte bestimmt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Randomisierungscode wurde von Vertex generiert. Zur Wahrung der Integrität der Verblindung waren 2 Biostatistiker am Randomisierungsprozess beteiligt: Ein mit der Studie involvierter und dem eigentlichen Behandlungscode gegenüber verblindeter Biostatistiker sowie ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht an der Studie beteiligt war. Der Studien-Biostatistiker erzeugte die Randomisierungsspezifikation und den Dummy-Randomisierungscode, welche von dem unverblindeten Biostatistiker eingesehen und bestätigt wurden. Nach dieser Bestätigung erzeugte der unverblindete Biostatistiker die finale, produktive Randomisierungsliste, die dem IVRS/TWRS übermittelt wurde. Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste wurde bei Vertex in einem versiegelten Originalitätsverschluss archiviert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe 9
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Erst in Part B der Studie bestanden unterschiedliche Behandlungsarme, so dass in Studienpart A keine Verblindung stattfand. Verblindung in Part B: Die Patienten, das gesamte Personal am Studienzentrum, inklusive des Prüfarztes, des Studienmonitors und dem Studienteam von Vertex, waren verblindet. Folgende Ausnahmen bestanden: <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches Personal am Studienzentrum, für das die entsprechenden Informationen zur Wahrung der Patientensicherheit in einem lebensbedrohlichen medizinischen Notfall notwendig war • Jegliches Personal am Studienzentrum, für das die entsprechenden Informationen zur Wahrung der Sicherheit der Patienten und ihres Fötus im Falle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer Schwangerschaft notwendig war</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das GPS-Personal bei Vertex gemäß der Bearbeitungsregularien von SUE • Der unverblindete Statistiker, der die finalen, produktiven Randomisierungslisten erstellte und nicht Teil des Studienteams war • Der Lieferant des IVRS/IWRS • Die klinische Versorgungskette bei Vertex • Das DMC • Der für das DMC arbeitende Dienstleister für die unverblindete Analyse <p>Das mit der Messung des Schweißchlorids betraute Laborpersonal sowie der diese Messungen begutachtende Monitor waren gegenüber den Schweißchloridwerten unverblindet, der Zuteilung der Interventionen gegenüber jedoch verblindet.</p> <p>Das Laborpersonal der Abteilung Drug Metabolism and Pharmacokinetics bei Vertex oder deren Vertreter waren gegenüber den Ergebnissen der Bioanalysen unverblindet, um die PK-Proben auswerten zu können, der Zuteilung der Interventionen gegenüber blieben sie jedoch verblindet. Ein nicht mit dem Studienablauf assoziierter Pharmakologe begutachtete die Ergebnisse der Bioanalysen dauerhaft, dieser verblieb jedoch gegenüber der Identität der Teilnehmer in der klinischen Datenbank verblindet (d. h. gegenüber der spezifischen Teilnehmernummer und der zugeteilten Behandlung).</p> <p>Die Sperre der Datenbank und die nachfolgenden Analysen basierten auf den Daten der ersten 24 Behandlungswochen, während die doppelblinde Erweiterungsphase von Woche 25 bis 48 weiterlief. Zur Wahrung der Studienintegrität wurde das Personal bei Vertex, das bei der Analyse und der Erstellung des Studienberichts für die Daten bis Woche 24 entblindet wurde, für die Erweiterungsphase vom Zeitpunkt der Entblindung bis zur Sperre der Datenbank für Woche 48 ersetzt.</p> <p>Entblindung individueller Teilnehmer</p> <p>Über das IVRS/IWRS konnte das Personal des Studienzentrums sowie Vertex im Notfall eine Entschlüsselung der studienbezogenen Codes vornehmen. Dieses System war im Studienverlauf 24 Stunden am Tag und 7 Tage in der Woche verfügbar.</p> <p>Im Falle einer Codeentschlüsselung musste der Prüfarzt oder dessen Vertreter den medizinischen Monitor bei Vertex über das Emergency Clinical Service Call Center bei Vertex vor der Entblindung kontaktieren. Weitere Details zur Kontaktaufnahme mit dem Emergency Clinical Service Call Center sind dem Studienreferenzhandbuch zu entnehmen.</p> <p>Zusätzlich konnte Vertex die Entblindung individueller Teilnehmer aus Sicherheitsgründen jederzeit vornehmen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Part A: Nicht zutreffend, da einarmig.</p> <p>Part B: Ivacaftor und Placebo waren in ihrem Aussehen identisch und wurden in derselben Frequenz verabreicht.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Part A: In Studienpart A fanden keine Wirksamkeitsanalysen statt.</p> <p>Safety Set: Alle Patienten, die mindestens 1 Dosis Ivacaftor erhielten.</p> <p>Part B: Im SAP wurden folgende Analysesets definiert:</p> <p>Randomized Set: Alle in einen Behandlungsarm randomisierten Teilnehmer, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhielten oder nicht.</p> <p>FAS: Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. Ivacaftor oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie randomisiert“, d. h. dass die Patienten entsprechend dem Studienarm analysiert wurden, in den sie randomisiert worden waren, nicht nach der eigentlich erhaltenen Medikation. Alle Analysen außer der Sicherheitsanalysen erfolgten anhand des FAS.</p> <p>PPS: Das PPS bestand aus allen Patienten im FAS ohne schwerwiegende Protokollverletzungen, die mindestens 80 % an Compliance bezüglich der Studienmedikation aufwiesen und mindestens 80 % der Analysephase abgeschlossen hatten. Aus der Analyse in Woche 24 wurden diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV₁-Messung verzeichneten und die keine Messung des FEV₁ in Woche 24 aufwiesen. Aus der Analyse in Woche 48 wurden diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV₁-Messung verzeichneten. Schwerwiegende Protokollverletzungen waren definiert als solche, die einen substantziellen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit haben würden. Die Analyse des PPS wurde für den primären und die sekundären Endpunkte durchgeführt, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung für die Wirksamkeit in Woche 24 und Woche 48 ziehen zu können.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sämtliche Kriterien zur Identifizierung der zum PPS gehörenden Patienten in den Wochen 24 und 48 wurden vor der Entblindung der Studie in Woche 24 definiert.</p> <p>Safety Set:</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. Ivacaftor oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie behandelt“, d. h. dass die Patienten nach der eigentlich erhaltenen Medikation analysiert wurden, nicht entsprechend dem Studienarm, in den sie randomisiert worden waren. Sämtliche Sicherheitsanalysen wurden anhand des Safety Sets durchgeführt.</p> <p>SAP für Part B:</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die absolute Veränderung der FEV₁% über 24 Wochen. Die primäre Analyse für diesen Endpunkt basierte auf einem Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (MMRM). Für diese Analyse wurden fehlende Daten nicht ersetzt.</p> <p>Zusätzlich zu der primären Analyse, die auf dem FAS basierte, wurde eine unterstützende Analyse anhand des PPS vorgenommen. Zur Bestimmung der Robustheit der primären Analyse wurden Berechnungen mithilfe unterschiedlicher Varianz-Kovarianzmatrizen im MMRM vorgenommen, zusammen mit nichtparametrischen Analysen und Kovarianzanalysen unter Ersetzung fehlender Daten durch LOCF-, Worst-Case- und Dropout Reason-Based-Methoden.</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkten waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 und 48 Wochen • Absolute Veränderung der Punktzahl im CFQ-R über 24 und 48 Wochen • Absolute Veränderung der FEV₁% über 48 Wochen • Absolute Veränderung des Körpergewichts in den Wochen 24 und 48 relativ zum Ausgangswert <p>Die Analysen für die ersten 3 Parameter waren ähnlich der für den primären Wirksamkeitsendpunkt. Die Analyse der Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert basierte jedoch auf einem linearen Effektmodell. Die primäre Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter erfolgte auf Basis des PPS.</p> <p>Zur Bestimmung der Robustheit der primären Analyse bezüglich der Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert wurden folgende alternative Endpunkte verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Alter, Geschlecht adjustiertes Körpergewicht, analysiert als Weight-for-Age z-Score (anhand der Wachstumstabellen der CDC berechnet) • BMI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nach Alter, Geschlecht adjustierter BMI, analysiert als BMI-for-Age z-Score (anhand der Wachstumstabellen der CDC berechnet) <p>Zu den tertiären Wirksamkeitsendpunkten gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten pulmonaler Exazerbationen • Antibiotikatherapie aufgrund sinopulmonaler Symptome und Beschwerden • Ambulante Arztbesuche aufgrund von CF • Anzahl Hospitalisierungen • Rate der Degeneration des FEV₁ • Absolute Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert <p>Die primäre Analyse der tertiären Parameter fand lediglich anhand des FAS statt. Die oben angegebenen ereignisbasierten Variablen wurden folgendermaßen parametrisiert: Anzahl (negative Binomialregression), Dauer (Anzahl Tage; stratifizierter Wilcoxon-Rangsummentest) und Zeit bis zum ersten Auftreten (Cox-Regression und Kaplan-Meier-Methoden).</p> <p>Die Rate der Degeneration des FEV₁ wurde auf ähnliche Weise mittels eines linearen Effektmodells analysiert wie die Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert in der primären Analyse.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert erfolgte auf ähnliche Weise wie die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes.</p> <p>Folgende zusätzliche spirometrische Endpunkte wurden auf ähnliche Weise wie die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes analysiert (es fand keine Sensitivitätsanalyse statt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ in Liter • FVC in Liter • Verhältnis FEV₁/FVC • FEF_{25-75%} in Liter/Sekunde <p>Zudem fanden Analysen der relativen Veränderung des Anteils des FEV₁ am erwarteten Normalwert relativ zum Ausgangswert, der absoluten und relativen Veränderungen des Anteils des FVC am erwarteten Normalwert relativ zum Ausgangswert, des Anteils des FEF_{25-75%} am erwarteten Normalwert und des Anteils des FEV₁/FVC am erwarteten Normalwert statt.</p> <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Die Inzidenz von UE, die bei oder nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation begannen oder deren Schweregrad zunahm wurde gemäß Behandlungsarm (Ivacaftor oder Placebo) zusammengefasst.</p> <p>Es wurden deskriptive Statistiken (Rohdaten) bezüglich der Blutchemie, Hämatologie, Vitalzeichen und der EKG-Parameter angefertigt. Zudem wurden Change-from-Baseline- und Shift-from-Baseline-Analysen bezüglich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Blutchemie, Hämatologie, Vitalzeichen und der EKG-Parameter vorgenommen. Es wurden Zusammenfassungen der Anzahl und prozentualen Anteile von Patienten mit im Behandlungsverlauf verschlechterten Leberfunktionswerten (z. B. kategorisiert als 3 x ULN oder 5 x ULN) dargestellt. Die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten bezüglich der maximalen Werte und maximalen Veränderungen relativ zum Ausgangswert im QT/QTc-Intervall wurden analysiert. Eine Shift-Tabelle für EKG-Komplexe wurde analysiert und eine Liste anomaler EKG-Komplexe aus den 24-stündigen ambulanten Messungen erstellt.</p> <p>Sämtliche statistische Analysen wurden von der Firma Biometrics (Biostatistik und Statistische und Datenbezogene Programmierung) mithilfe der validierten Version 9.2 TS Level 2M3 des SAS-Systems (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt:</p> <p>Für den primären Endpunkt fanden folgende Subgruppenanalysen mit denselben Methoden wie für die primäre Analyse statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australasien) • FEV₁% zu Beginn von Part B (< 70 % vs. ≥ 70 % bis ≤ 90 % vs. > 90 %) <p>Die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen basierten auf dem FAS.</p> <p>Subgruppenanalysen für die sekundären Wirksamkeitsendpunkt:</p> <p>Für die sekundären Endpunkte fanden folgende Subgruppenanalysen mit denselben Methoden wie für die primäre Analyse statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australasien) • FEV₁% zu Beginn von Part B (< 70 % vs. ≥ 70 % bis ≤ 90 % vs. > 90 %) <p>Die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen basierten auf dem FAS.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Part A: Insgesamt wurden in Studienpart A 9 Patienten aufgenommen, von denen alle jeweils 100 mg Ivacaftor als orale Einzeldosis einnahmen. Von diesen traten 7 Patienten in den Studienpart B über.</p> <p>Part B:</p> <p>a) Randomisierung (52 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 52 Patienten wurden in Studienpart B eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in die Ivacaftor q12h- und Placebo q12h-Studienarme verteilt: <ul style="list-style-type: none"> ○ 26 Patienten im Ivacaftor-Studienarm ○ 26 Patienten im Placebo-Studienarm <p>b) Erhalt der Interventionen (49 bzw. 48 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit der Studienmedikation in den Wochen 1-24: <ul style="list-style-type: none"> ○ 26 Patienten im Ivacaftor-Studienarm ○ 23 Patienten im Placebo-Studienarm • Behandlung mit der Studienmedikation in den Wochen 25-48: <ul style="list-style-type: none"> ○ 26 Patienten im Ivacaftor-Studienarm ○ 22 Patienten im Placebo-Studienarm <p>c) Analyse des primären Zielkriteriums (52 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschluss der Behandlung im FAS nach 24 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ○ 26 Patienten im Ivacaftor-Studienarm ○ 26 Patienten im Placebo-Studienarm
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Part A: Beginn: 05.08. 2009 (Datum der ersten unterschriebenen Einverständniserklärung) Abschluss: 02.11.2009 (Datum der letzten Visite des letzten Patienten)</p> <p>Part B: Beginn: 12.03.2010 (Datum der ersten unterschriebenen Einverständniserklärung) Abschluss: 28.04.2011 (Datum der letzten Visite des letzten Patienten in Woche 48)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Behandlungsphase der Studie wurde plangemäß nach der letzten Visite des letzten Patienten in Woche 48 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

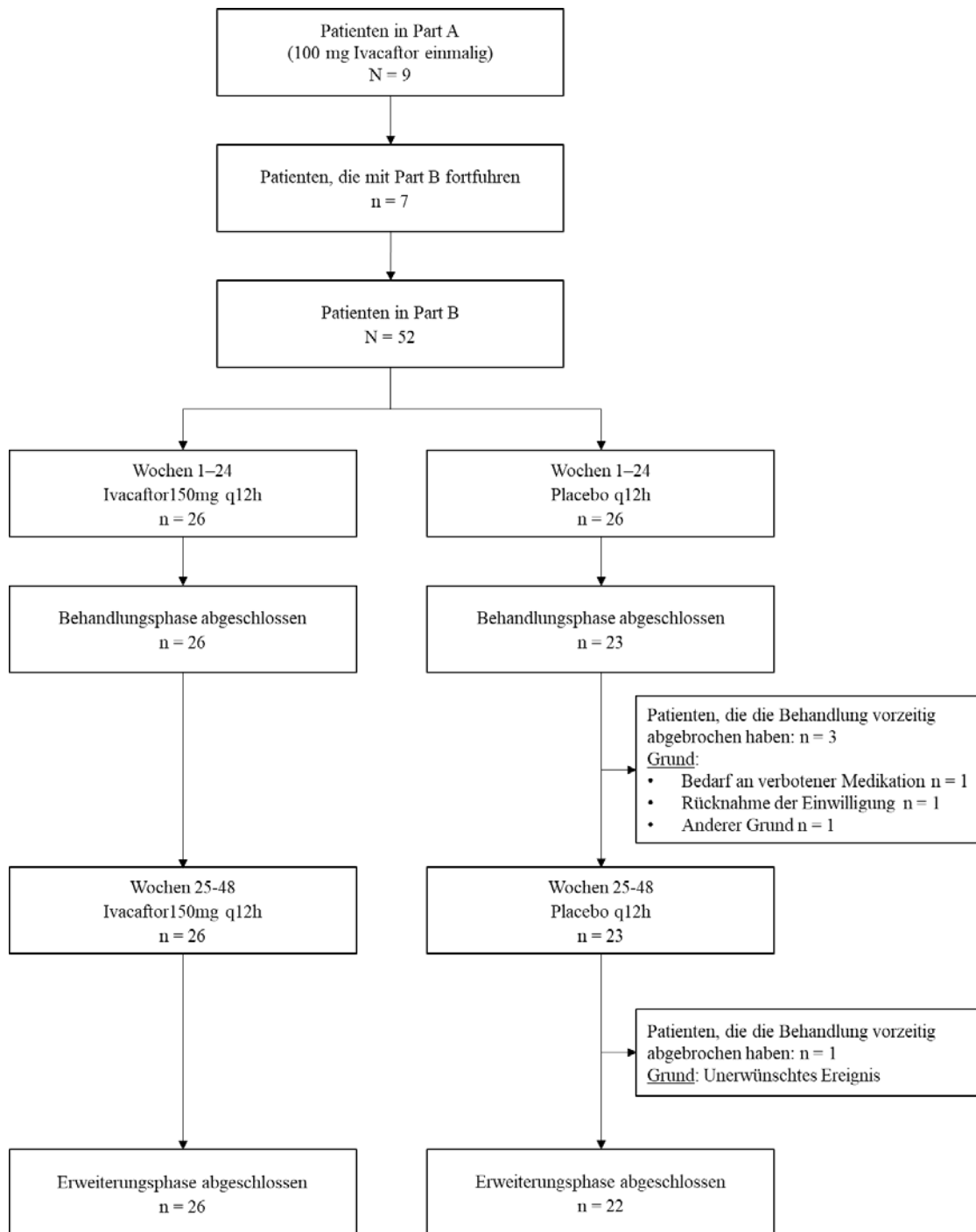


Abbildung 4-13: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX08-770-103

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 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX08-770-102

Studie: VX08-770-102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie VX08-770-102 [5]	A
Publikationen zur Studie VX08-770-102:	
• Flume et al. 2018 [58]	B
• Solem et al. 2016 [59]	C
• Borowitz et al. 2016 [61]	D
• Quittner et al. 2015 [60]	E
• Konstan et al. 2015 [62]	F
• Ramsey et al. 2011 [18]	G

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, C, D, E, F, G

Die Studie VX08-770-102 war zentral randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch validierte Software, die Geheimhaltung der Zuteilung war bis zum Ende der Studiendauer gewährleistet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, C, D, E, G

Die Studie VX08-770-102 war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, C, D, E, G

Die Studie VX08-770-102 war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie VX08-770-102 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen generierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war während der gesamten Studiendauer weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX08-770-102 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Punktzahl der EQ-5D VAS über 48 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, C, D, E, G

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt (teilweise unter Mitwirkung des Patienten, wie z. B. bei der Lungenfunktionsmessung) erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte. Der Patient war ebenfalls während der gesamten Studiendauer vollständig bezüglich seiner Studienmedikation verblindet.

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, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, C, D, E, G

Die Fragebögen des CFQ-R wurden von den Patienten ausgefüllt, die keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen (der Endpunkt wurde im Rahmen der UE erhoben)**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, C, D, E, G

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

A, B, C, D, E, F, G

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX08-770-103

Studie: VX08-770-103

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie VX08-770-103 [6]	A
Publikationen zur Studie VX08-770-103	
• Stalvey et al. 2017 [63]	B
• Borowitz et al. 2016 [61]	C
• Konstan et al. 2015 [62]	D
• Davies et al. 2013 [64]	E

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, C, D, E

Die Studie VX08-770-103 war zentral randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch validierte Software, die Geheimhaltung der Zuteilung war bis zum Ende der Studiendauer gewährleistet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, E

Die Studie VX08-770-103 war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, E

Die Studie VX08-770-103 war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie VX08-770-103 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen generierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war während der gesamten Studiendauer weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX08-770-103 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 48 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI (absolut; z-Score) über 48 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 48 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 48 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt (teilweise unter Mitwirkung des Patienten, wie z. B. bei der Lungenfunktionsmessung) erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte. Der Patient war ebenfalls während der gesamten Studiendauer vollständig bezüglich seiner Studienmedikation verblindet.

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, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 48 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E

Die Fragebögen des CFQ-R wurden von den Patienten ausgefüllt, die keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen (der Endpunkt wurde im Rahmen der UE erhoben)**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 48 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 48 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 48 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

A, B, C, D, E

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

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: endpunkübergreifend; 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:
