

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ivacaftor (Kalydeco<sup>®</sup>)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

### **Modul 4 C**

*Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose)  
ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger  
als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im  
CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S,  
S1251N, S1255P, S549N oder S549R*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>17</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	18
4.2 Methodik .....	30
4.2.1 Fragestellung .....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	70
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	78
4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen – RCT .....	80
4.3.1.3.2 Morbidität: Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> über 8 Wochen – RCT .....	84
4.3.1.3.3 Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen – RCT .....	87
4.3.1.3.4 Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen – RCT .....	90

4.3.1.3.5	Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen – RCT.....	93
4.3.1.3.6	Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen – RCT.....	97
4.3.1.3.7	Morbidität: Veränderung des IRT über 8 Wochen – RCT.....	100
4.3.1.3.8	Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen – RCT.....	103
4.3.1.3.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen – RCT.....	106
4.3.1.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen – RCT.....	109
4.3.1.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – RCT.....	112
4.3.1.3.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen – RCT.....	115
4.3.1.3.13	Subgruppenanalysen – RCT.....	119
4.3.1.3.14	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	122
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	122
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	122
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	122
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	123
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	123
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	125
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	125
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	125
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	126
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	127
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	127
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	128
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	131
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	134
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	136
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	136
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	142

4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	143
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	145
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	147
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	150
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	153
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	156
4.3.2.3.3.6	Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	161
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	167
4.3.2.3.3.8	Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	170
4.3.2.3.3.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	173
4.3.2.3.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	176
4.3.2.3.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen .....	179
4.3.2.3.3.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$ % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – weitere Untersuchungen .....	182
4.3.2.3.3.13	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	188
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	209
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	214
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	214
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	215
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	222
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	223
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	223
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	223
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	223
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	224
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien .....	228
4.7	Referenzliste .....	229

<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>238</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>243</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>245</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>249</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>279</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>311</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT.....	22
Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	29
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT.....	34
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht randomisierte Studien.....	37
Tabelle 4-5: Darstellung der Patientencharakteristika der Studien VX15-770-123, VX11-770-108 und VX11-770-109 .....	45
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-123) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VX15-770-123.....	78
Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ .....	81
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	82
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> über 8 Wochen“ .....	84
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	86

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen“ .....	87
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	89
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen“ .....	90
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	92
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ .....	93
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	95
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen“ .....	97
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	99
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des IRT über 8 Wochen“ .....	100
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des IRT über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des IRT über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .....	102
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen“ .....	103
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	105
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ .....	106

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	108
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ .....	109
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	111
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ .....	112
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....	114
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen“ .....	115
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	117
Tabelle 4-51: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Studie VX15-770-123.....	120
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	123
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	123
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	124
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	124
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	126
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	127



Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	127
Tabelle 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-61: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-62: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-63: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-64: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-65: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX11-770-108) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX11-770-109) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-68: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX11-770-108.....	143
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX11-770-109.....	144
Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	146
Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	148
Tabelle 4-75: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores und des BMI über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	151
Tabelle 4-77: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen .....	153

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores und des Körpergewichts über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	154
Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	159
Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	163
Tabelle 4-83: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set (nur Patienten mit validen Messwerten) .....	168
Tabelle 4-85: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set (nur Patienten mit validen Messwerten) .....	171
Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen .....	173
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	174
Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen	176
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	178
Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	180
Tabelle 4-93: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$ % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	182

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$ % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	183
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Alter) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	190
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV <sub>1</sub> %) – weitere Untersuchungen – Safety Set	192
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	193
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Region) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	194
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen“ (Subgruppen: Alter) – weitere Untersuchungen – Safety Set ....	195
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV <sub>1</sub> %) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	197
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	198
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Region) – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	199
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Alter) – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	200
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV <sub>1</sub> %) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	202
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	203
Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Region) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	204
Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ (Subgruppen: Alter) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	205
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV <sub>1</sub> %) – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	206

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) – weitere Untersuchungen – Safety Set .....	207
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ (Subgruppen: Region) – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	208
Tabelle 4-111: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Studie VX11-770-108 .....	209
Tabelle 4-112: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Studie VX11-770-109 .....	211
Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	222
Tabelle 4-114: Liste der eingeschlossenen Studien .....	228
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-770-123.....	279
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-108.....	293
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-109.....	303
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-770-123.....	312
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-108.....	319
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-109.....	324

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Abbildung 4-5: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre .....	225
Abbildung 4-6: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV <sub>1</sub> % .....	226
Abbildung 4-7: Flow-Chart der Studie VX15-770-123 .....	292
Abbildung 4-8: Flow-Chart der Studie VX11-770-108 .....	302
Abbildung 4-9: Flow-Chart der Studie VX11-770-109 .....	310

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CF	zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
CYP3A	Cytochrom P450 3A
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FEV <sub>1</sub>	forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GGT	γ-Glutamyltranspeptidasen
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Inc.	Incorporated
IRT	immunreaktives Trypsinogen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IVA	Ivacaftor
IVRS	interaktives Sprachnachrichtensystem (Interactive Voice Response System)
IWRS	interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LCI	Lung Clearance Index
LFT	Leberfunktionstest
MBW	Gasauswaschtest (Multiple-Breath-Washout)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
µg	Mikrogramm
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
mg	Milligramm
min	Minute
Minn.	Minneapolis
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N <sub>2</sub>	Stickstoff
NCHS	National Center for Health Statistics
OE	augenärztliche Untersuchung (Ophthalmologic Examination)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PLA	Placebo
PT	Preferred Term
q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
s.	siehe
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
sog.	sogenannten
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UT	Utah
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 C von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung der Anwendungsgebiete A und B dar und umfasst Kinder mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis; CF) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (im Folgenden auch Zielpopulation genannt) [1].

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor aus diesen Ergebnissen. 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®) zur Behandlung von Patienten mit CF 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 Studien sind die einarmige Zulassungsstudie VX11-770-108 (KIWI) und deren Roll-Over Studie (Folgestudie) VX11-770-109 (KLIMB). Die Studie VX11-770-108 wurde zudem bereits zu einem vorherigen Zeitpunkt vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet und Ivacaftor mit einem Zusatznutzen beschieden (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200, Anwendungsgebiet C [2]). Die randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial; RCT) VX15-770-123 [3], welche erst nach der pivotalen Studie geplant und durchgeführt wurde, wurde frühzeitig abgebrochen, da im Verlauf der Studie Ivacaftor im Rahmen der Indikationserweiterung die Zulassung für 2-5-Jährige erhielt und somit für die in der Studie eingeschlossene Population kommerziell verfügbar wurde. Die RCT liefert keine adäquaten Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens, wird aber aus Gründen der Transparenz im vorliegenden Dossier dargestellt und beschrieben.

### ***Patientenpopulation***

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

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur:

- Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R betrachtet. Die Patientenpopulation der Kinder ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R wird im Anwendungsgebiet E separat betrachtet.

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

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor als Granulat in einer Dosis von 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder zwischen 7 kg und weniger als 14 kg Körpergewicht bzw. von 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 14 und weniger als 25 kg. Das Granulat wird mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung (wie im Studienhandbuch aufgeführt) gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung bei Kindern mit CF ab 2 Jahre mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen [4-6].

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

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

### **Endpunkte**

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

#### *Mortalität*

- Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Surrogatparameter: Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt; zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

#### *Morbidität*

- Veränderung des Lung Clearance Index (LCI)<sub>2,5</sub> über 8 Wochen (nur für Studie VX15-770-123 dargestellt)
- Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Exazerbationen:
  - Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
  - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
  - Anzahl der Patienten mit intravenöser (i. v.) Antibiotika behandelungs-pflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)

- Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
- Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Veränderung des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) über 8 Wochen (nur für Studie VX15-770-123 dargestellt)
- Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen (nur für Studie VX15-770-123 dargestellt)

#### *Sicherheit/Verträglichkeit*

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (ohne Todesfälle) über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen

#### *Studientypen*

Es werden die Ergebnisse der RCT VX15-770-123 sowie der einarmigen Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens dargestellt. Die einarmigen Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 stellen für das vorliegende Anwendungsgebiet C die bestverfügbare Evidenz dar. Die RCT VX15-770-123 wurde frühzeitig abgebrochen und liefert keine zusatznutzenrelevanten Ergebnisse.

#### *Datenquellen*

Aus der Literatur- und Registerrecherche sowie den Studien des pharmazeutischen Unternehmers ergeben sich drei Studien, die relevant für die vorliegende Fragestellung sind.

Bei der eingeschlossenen Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine RCT. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da im Verlauf der Studie Ivacaftor im Rahmen der Indikationserweiterung die Zulassung für 2-5-Jährige erhielt und somit für die in der Studie eingeschlossene Population kommerziell verfügbar wurde. Die Studie liefert keine zusatznutzenrelevanten Ergebnisse und wird aus Gründen der Transparenz im Dossier dargestellt, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Bei der eingeschlossenen Studie VX11-770-108 handelt es sich um eine einarmige Zulassungsstudie, die zwei Dosis-Strata des zu bewertenden Arzneimittels untersucht. Bei der Studie VX11-770-109 handelt es sich um eine Folgestudie der Studie VX11-770-108. Die Studie VX11-770-109 untersucht die Langzeitwirkung von Ivacaftor und enthält drei Dosis-Strata des zu bewertenden Arzneimittels, wobei das Dosis-Stratum 150 mg aufgrund des Zulassungsstatus von Ivacaftor nicht berücksichtigt wird. Die Studie VX11-770-108 stellt zusammen mit der Folgestudie VX11-770-109 die bestverfügbare Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet C dar und wird für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

### 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 – RCT

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patienten-population	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Kinder mit CF ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Kinder mit CF, die jünger als 2 Jahre sind oder über 25 kg wiegen mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, oder Kinder ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor-Granulat 50 mg oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. Morbidität Mortalität Lebensqualität Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet.	4
Studientyp	RCT	5	Nicht randomisierte Studie	5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	6	Kürzer als 8 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen	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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Da die identifizierte RCT VX15-770-123 keine adäquaten Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellung liefert, wurde eine zusätzliche Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien Nummer 3 und 5 wurde hierfür entsprechend angepasst (Tabelle 4-4).

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

### ***Studienqualität***

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX11-770-108 sowie der Folgestudie VX11-770-109 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien besitzen auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Die RCT VX15-770-123 mit dem zu bewertenden Arzneimittel liefert keine zusatznutzen-relevanten Ergebnisse, wird aber aus Gründen der Transparenz im vorliegenden Dossier beschrieben. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da im Verlauf der Studie Ivacaftor im Rahmen der Indikationserweiterung die Zulassung für 2-5-Jährige erhielt und somit für die in der Studie eingeschlossene Population kommerziell verfügbar wurde. Die Studie besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Zur Ableitung eines Zusatznutzen werden die Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 herangezogen, da sie im vorliegenden Anwendungsgebiet C die bestverfügbare Evidenz darstellen.

### ***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.

### ***Evidenzstufe***

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht neben der Evidenz der Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 zusätzlich auf den übertragbaren Ergebnissen der RCT der Anwendungsgebiete A und B und entspricht somit einem hohen Evidenzgrad.



**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf Grundlage der Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 eingeschätzt. Die in dieser Indikation (Anwendungsgebiet C) vorliegende RCT VX15-770-123 liefert keine zusatznutzenrelevanten Ergebnisse und wird daher im Folgenden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Die Studie VX11-770-108 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) für das Anwendungsgebiet C von Ivacaftor [3]. Sie wurde bereits vom G-BA in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und Ivacaftor wurde ein Zusatznutzen beschieden (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200, Anwendungsgebiet C [2]). Die Ergebnisse der einarmigen Studie VX11-770-108 sowie der Folgestudie VX11-770-109 werden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt und anschließend im Abschnitt 4.3.2.4 zusammengefasst.

Im Rahmen der Schlussfolgerung zum Zusatznutzen wird ferner die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC bei älteren Patienten mit CF und den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert. Bei diesen Patienten handelt es sich um CF-Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation (Anwendungsgebiet A) und um CF-Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B). Die Ergebnisse zu diesen Populationen werden separat in den Modulen 4A bzw. 4B dargestellt.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (Europäische Gemeinschaft; EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA [8] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert. Der G-BA kann prüfen, ob aufgrund von Übertragung von Evidenz ein Zusatznutzen für eine Population anerkannt werden kann.

Für den angestrebten Evidenztransfer des vorliegenden Nutzendossiers betrifft das wie oben bereits genannt Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlicher Altersklassen: Patienten im Alter von 2-5 Jahren (Anwendungsgebiet C) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit auf Basis des Evidenztransfers ein Zusatznutzen für die Population in Anwendungsgebiet C übertragen werden kann.

***Ivacaftor wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersklassen mit den gleichen Gating-Mutationen***

Die Kinder der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes C haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) wie die Populationen aus Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen in den Anwendungsgebieten A und B. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Patienten im Alter von 2-5 Jahren (Anwendungsgebiet C) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Im Rahmen eines pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körperrgewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor gefunden und die Darreichungsform optimiert. Es konnte gezeigt werden, dass damit vergleichbare pharmakokinetische (PK) Parameter wie bei Patienten ab 6 Jahren erreicht werden [3]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet C vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer in den Anwendungsgebieten A und B gezeigt werden konnten.

Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

***Der natürliche Verlauf der CF ist in Patienten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbar***

Die CF ist eine genetisch bedingte, chronisch-progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (vor allem hinsichtlich der pulmonalen und Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Die Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes C haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen wie die Kinder-, Jugendlichen- und Erwachsenenpopulationen in den Anwendungsgebieten A und B. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters (Patienten im Alter von 2-5 Jahren in Anwendungsgebiet C und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren in den Anwendungsgebieten A und B).

Innerhalb dieser Populationen ist aufgrund desselben Genotyps ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können [9].

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden ausgeprägter je älter ein Patient wird [10, 11]. Bei den jungen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet C ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten der Anwendungsgebiete A und B.

Dennoch sind bei Kindern in dieser Altersstufe bereits deutliche Symptome und Manifestationen der CF zu erkennen, vor allem Pankreasschäden und -dysfunktion sowie eingeschränkte Lungenfunktion [12-14].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Der Krankheitsverlauf an sich ist bei CF-Patienten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbar.

In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ist, da das Ziel der CF-Therapie gerade in einer jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist [15].

***Die Wirksamkeit und Sicherheit ist innerhalb von Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlichem Alter übertragbar***

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF im Alter von 2-5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R werden im vorliegenden Dossier anhand der einarmigen Studie VX11-770-108 sowie der Folgestudie VX11-770-109 im Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF ab einem Alter von 6 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen sind separat in den Modulen 4A bzw. 4B dargestellt.

In Hinblick auf die mittlere Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) konnte in den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 eine Verbesserung der Lungenfunktion festgestellt werden. In den RCT der Anwendungsgebiete A und B mit CF-Patienten ab 6 Jahren konnte ebenfalls unter Behandlung mit Ivacaftor im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion im Mittel statistisch signifikant verbessert werden. Dabei ist auffällig, dass je jünger die Patienten sind, desto geringer die mittels herkömmlicher Spirometrie feststellbaren Lungenfunktionseinbußen sind, wodurch auch die Größe des Behandlungseffektes von Ivacaftor altersabhängig erscheint: bezogen auf die FEV<sub>1</sub>% scheint dieser geringer bei jüngeren Patienten und größer bei den älteren Patienten. Das forcierte Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV<sub>1</sub>) ist jedoch erst bei größeren Lungenstruktureinbußen und zunehmender Obstruktion bei Patienten mit CF aussagekräftig [16]. Trotzdem sind bereits in jungem Kindesalter, wenn die Patienten spirometrisch zunächst noch gesund erscheinen, strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT)) deutlich erkennbar [17, 18]. Funktionell zeigt sich eine zunehmende Ventilationsinhomogenität und somit beeinträchtigte Lungenfunktion, jedoch zu einem früheren Zeitpunkt als spirometrisch ermittelbar. Aufgrund der früheren Identifikation dieser Veränderungen der Atemwege und der Reduktion der Lungenfunktion im Kindesalter – gerade auch mit dem Ziel der Verzögerung bzw. Verhinderung späterer irreversibler struktureller Atemwegsveränderungen – kommt diesen „stillen Jahren“ der CF besondere Bedeutung zu [19]. Mit zunehmender Ventilationsinhomogenität steigt das Risiko für Entzündungsgeschehen und somit für pulmonale Exazerbationen, die wiederum ein wesentlicher Treiber für weitere Lungenfunktionseinbußen sind.

Schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i. v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, traten im Verlauf von 24 Wochen mit knapp 6 % eher selten in der Studie VX11-770-108 auf; insgesamt hatten ca. 44 % aller Kinder mindestens eine Exazerbation. Die Ergebnisse der Langzeitstudie VX11-770-109 zeigten, dass die Exazerbationsraten über einen längeren Zeitraum (84 Wochen) vergleichbar sind und ein längerer Expositionszeitraum nicht zu einer erhöhten Exazerbationsrate führt. In den Anwendungsgebieten A und B zeigte sich eine substanzielle und dauerhafte Verbesserung von pulmonalen und extrapulmonalen Parametern u. a. einer Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen.

In Bezug auf Körpergewicht und BMI z-Scores zeigten sich in der Studie VX11-770-108 statistisch signifikante Verbesserungen. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Bei den Anwendungsgebieten A und B lassen sich vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts.

Hervorzuheben ist die in der Studie VX11-770-108 gezeigte, statistisch signifikante erhebliche Senkung der Schweißchlorid-Konzentration (mittlere Senkung um ca. 47 mmol/l). Die Ergebnisse der Studie VX11-770-109 verdeutlichen, dass diese positiven Effekte von Ivacaftor auf die Schweißchlorid-Konzentration auch über eine längere Behandlungsdauer stabil gehalten werden konnte. Die statistisch signifikante Senkung dieses Parameters wurde im Mittel in der gleichen Größenordnung auch bei den älteren Patienten in den Anwendungsgebieten A und B erreicht. Diese rapide und nachhaltige Senkung der Schweißchlorid-Konzentration über die verschiedenen Altersklassen hinweg, verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete A, B und C.

Der statistisch signifikante Anstieg der fäkalen Elastase-1 um knapp 100 µg/g deutet besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet C ansonsten bisher als irreversibel galt (u. a. deswegen wurde dieser Parameter für die Patienten in den Anwendungsgebieten A und B nicht erhoben). Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete eindeutig vorhanden ist. Auch hier unterstützen die Daten der Langzeitstudie VX11-770-109 die Daten der Zulassungsstudie.

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX11-770-108 zeigten sich ebenfalls keine auffälligen Abweichungen zu den Anwendungsgebieten A und B, sodass für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet C von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Die Langzeitdaten der Studie VX11-770-109 unterstützen die Ergebnisse der Studie VX11-770-108 und zeigen, dass bei einer längeren Behandlungsdauer das gute Verträglichkeitsprofil weiterhin bestehen bleibt.

Insgesamt zeigten sich in den einzelnen Populationen der Anwendungsgebiete A, B, und C vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor, sodass aus Sicht von Vertex Kriterium 3 der Vergleichbarkeit ebenfalls erfüllt ist und somit die Evidenz wie auch das Ausmaß des Zusatznutzen von den älteren CF-Populationen in den Anwendungsgebieten A und B auf die jüngere CF-Population im vorliegenden Anwendungsgebiet C übertragen werden kann.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor in der vorliegenden Indikation (Anwendungsgebiet C) Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten in ihrer Beurteilung berücksichtigt [3, 20].

**Fazit:**

Zusammengefasst zeigt sich, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in Anwendungsgebiet A, B und C erfüllt sind. Die Ergebnisse beider Populationen (Patienten im Alter von 2-5 Jahren (Anwendungsgebiet C) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiete A und B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der Population in Anwendungsgebiet A und B auf die Population in Anwendungsgebiet C übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Da keine adäquaten direkten Vergleichsdaten von Ivacaftor und der zVT BSC vorliegen, sondern die gezeigten Effekte der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 stammen, wird der **Zusatznutzen von Ivacaftor im Anwendungsgebiet C als „nicht quantifizierbar“ eingeschätzt.**

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

Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549	nicht quantifizierbar
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet C von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung der Anwendungsgebiete A und B dar und umfasst Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor aus diesen Ergebnissen. 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®) zur Behandlung von Patienten mit CF gemäß § 35a 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 Studien sind die einarmige Zulassungsstudie VX11-770-108 und deren Folgestudie VX11-770-109. Die Studie VX11-770-108 wurde zudem bereits zu einem vorherigen Zeitpunkt vom G-BA bewertet und Ivacaftor mit einem Zusatznutzen beschieden (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200, Anwendungsgebiet C [2]). Die RCT VX15-770-123 [3], welche erst nach der pivotalen Studie geplant und durchgeführt wurde, wurde frühzeitig abgebrochen, da im Verlauf der Studie Ivacaftor im Rahmen der Indikationserweiterung die Zulassung für 2-5-Jährige erhielt und somit für die in der Studie eingeschlossene Population kommerziell verfügbar wurde. Die RCT liefert keine adäquaten Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens, wird aber aus Gründen der Transparenz im vorliegenden Dossier dargestellt und beschrieben.

### **Patientenpopulation**

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

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur:

- Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R betrachtet. Die Patientenpopulation der Kinder ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R wird im Anwendungsgebiet E separat betrachtet.

### **Interventionen und Vergleichstherapie**

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor als Granulat in einer Dosis von 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder zwischen 7 kg und weniger als 14 kg Körpergewicht bzw. von 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 14 und weniger als 25 kg. Das Granulat wird mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung (wie im Studienhandbuch aufgeführt) gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.



Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung bei Kindern mit CF ab 2 Jahre mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen [4-6].

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

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

### **Endpunkte**

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

#### ***Mortalität***

- Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Surrogatparameter: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt; zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

#### ***Morbidität***

- Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 8 Wochen (nur für Studie VX15-770-123 dargestellt)
- Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
- Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Exazerbationen:
  - Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
  - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen

- Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
- Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen (nur für Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 dargestellt)
- Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Veränderung des IRT über 8 Wochen (nur für Studie VX15-770-123 dargestellt)
- Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen (nur für Studie VX15-770-123 dargestellt)

#### **Sicherheit/Verträglichkeit**

- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen

#### **Studientypen**

Es werden die Ergebnisse der RCT VX15-770-123 sowie der einarmigen Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens dargestellt. Die einarmigen Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 stellen für das vorliegende Anwendungsgebiet C die bestverfügbare Evidenz dar. Die RCT VX15-770-123 wurde frühzeitig abgebrochen und liefert keine zusatznutzenrelevanten Ergebnisse.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wird anhand der Studien dargestellt, welche die in der folgenden Tabelle 4-3 definierten Kriterien erfüllten. Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Kinder mit CF ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Kinder mit CF, die jünger als 2 Jahre sind oder über 25 kg wiegen mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, oder Kinder ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor-Granulat 50 mg oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht randomisierte Studie	5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	6	Kürzer als 8 Wochen	6

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Studienstatus	Studie abgeschlossen	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
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. Die erweiterte Zulassung von Ivacaftor ist die Behandlung von Kindern mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

### ***Intervention***

Die Intervention gibt den Zulassungsstatus und den bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels wieder. Die Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht des Kindes:

- Kinder zwischen 7 kg und weniger als 14 kg Körpergewicht: 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis).
- Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 14 und weniger als 25 kg: 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis).

### ***Vergleichstherapie***

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung bei Kindern mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen [4-6].

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

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

### ***Endpunkte***

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. 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***

Bei dieser Recherche wird mittels der Ein- und Ausschlusskriterien ausschließlich nach RCT gesucht, um den höchst möglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Des Weiteren werden abgebrochene, abgeschlossene Studien oder laufende Studien, die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 8 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen, um für den im Modul 4C stattfindenden Evidenztransfer eine Vergleichbarkeit zu den vorherigen Anwendungsgebieten mit RCT-Studien (siehe Anwendungsgebiet B) herzustellen. Daher wurde hier eine Mindestdauer von 8 Wochen gewählt. Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern sie zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

### **Suche nach nicht randomisierten Studien**

Die Literaturrecherche in den Datenbanken – wie in Anhang 4-A beschrieben – wurde allgemein gehalten, d. h. ohne Einschränkung auf RCT. In einer ersten Selektion wurden nur RCT eingeschlossen. Da keine RCT mit adäquaten Ergebnissen zur Beantwortung der Fragestellung existiert, erfolgte eine zusätzliche Selektion aller Treffer nach nicht randomisierten Studien nach den in nachfolgender Tabelle 4-4 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ergebnisse hierzu sind in Abschnitt 4.3.2.3 berichtet.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht randomisierte Studien

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Kinder mit CF ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Kinder mit CF, die jünger als 2 Jahre sind oder über 25 kg wiegen mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, oder Kinder ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor-Granulat 50 mg oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	3	Nicht zutreffend	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	Keine Einschränkung auf RCT	5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien	5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	6	Kürzer als 8 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen	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
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

### 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 4-3 und Tabelle 4-4). In die Suche wurde englisch und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Die Suchstrategie wurde nach Indikation, Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst.

Des Weiteren wurde nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die komplett verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet zu erfassen. Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert.



#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform (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 4-3 und Tabelle 4-4 auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als „nicht relevant“ zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Reviewer wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4 bzw. 4.3.2.3.1.4) 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 – für die eingeschlossene Studie VX15-770-123 und soweit zutreffend auch für die eingeschlossene einarmige, nicht kontrollierte Studie VX11-770-108 sowie für die Folgestudie VX11-770-109.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

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

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

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

---

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

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

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

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sog. weiterer Untersuchungen werden diese ebenfalls anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements – sofern die einzelnen Items zutreffen – beschrieben und in Anhang 4-E aufgeführt. Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen entnommen.

#### 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) werden anhand demographischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast, die jeweils zu Studienbeginn (Baseline) erhoben wurden, beschrieben. Die im Dossier dargestellten Charakteristika können der nachfolgenden Tabelle 4-5 entnommen werden.

Tabelle 4-5: Darstellung der Patientencharakteristika der Studien VX15-770-123, VX11-770-108 und VX11-770-109

Studie	Patientencharakteristika
<b>Studie VX15-770-123</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter</li> <li>• BMI</li> <li>• BMI z-Score</li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• Körpergewicht z-Score</li> <li>• Körpergröße</li> <li>• Körpergröße z-Score</li> <li>• Abstammung</li> <li>• Ethnie</li> <li>• Region</li> </ul>
<b>Studie VX11-770-108</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter</li> <li>• BMI</li> <li>• BMI z-Score</li> <li>• Körpergewicht z-Score</li> <li>• Abstammung</li> <li>• Ethnie</li> <li>• Region</li> <li>• FEV<sub>1</sub>%</li> <li>• Schweißchlorid Konzentration</li> <li>• Fäkale Elastase-1 Wert</li> <li>• CFTR-Genotyp</li> </ul>
<b>Studie VX11-770-109</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Körpergröße</li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• BMI</li> </ul>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse bzgl. der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen. Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität und Lebensqualität werden in den zugrundeliegenden Studien nicht explizit erhoben. Die Anzahl an Todesfällen wurde im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit/Verträglichkeit erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.3 bzw. 4.3.2.3) und wird als separater Endpunkt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 bzw. 4.3.2.3.3.1) dargestellt.

Die im Dossier dargestellten und operationalisierten, patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden beschrieben.

### ***Mortalität***

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen während der Studienteilnahme wird pro Studienarm in der Studie VX15-770-123 (Part 1) sowie pro Dosis-Stratum sowohl für die Studie VX11-770-108 als auch für die Studie VX11-770-109 dargestellt.

Des Weiteren kommt im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung der Veränderung der Lungenfunktion sowie des Körpergewicht z-Scores zusätzlich zu ihrem jeweiligen Beitrag als Parameter für Morbidität auch die Rolle als Surrogat für die Mortalität zu (siehe Abschnitt 4.5.4). Die Veränderung der Lungenfunktion wurde in der Studie VX15-770-123 (Part 1) nicht erhoben.

### ***Morbidität***

#### *Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 8 Wochen*

Insbesondere für Kinder mit CF hat sich in den vergangenen ca. 10 Jahren zusätzlich zum FEV<sub>1</sub> immer stärker ein weiterer Parameter als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch als praktikabel herauskristallisiert. Bei Kindern mit CF ist die Lungenfunktion, gemessen mittels FEV<sub>1</sub>, oft noch nicht merklich reduziert während bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (MRT) erkennbar sind und dadurch die Ventilationshomogenität bereits beeinträchtigt ist. Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der LCI als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests (Multiple-Breath-Washout Test, MBW-Test) herauskristallisiert [21].

Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zum MBW-Test [22], wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann [23]. Aus diesem Grund konnte LCI als Parameter in die VX15-770-123 Studie aufgenommen werden, während der Parameter in den Zulassungsstudien VX-11-770-108 und VX-11-770-109 noch nicht zum Einsatz kam.

Der LCI ist ein globales Maß der Ventilationsinhomogenität. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um das Markergas, das bei dem Test inhaliert wird, auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Atemmanöver gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5 % (ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken [23]. Dieser Wert wird als  $LCI_{2,5}$  bezeichnet und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme Atemluft zurück als eine gesunde. Speziell in der CF kann mit dem LCI sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden [24], ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Darin ist die prinzipielle Patientenrelevanz des LCI begründet.

Außerdem ist von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kindern, dass die Messung des LCI nicht von der (subjektiven) Mitwirkung des Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es beim  $FEV_1$  der Fall ist [23]. Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.

Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden vorhersagen [25-27] und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann [21, 27-29]. Für die Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 werden keine Ergebnisse dargestellt, da dieser Endpunkt nicht in diesen Studien erhoben wurde.

#### Operationalisierung:

- In Part 1 der Studie VX15-770-123 wurden im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie alle 4 Wochen, ausgenommen der Washout-Phase, jeweils drei Messungen durchgeführt anhand derer Ergebnisse durch einen externen Anbieter zentral jeweils ein  $LCI_{2,5}$ -Wert bestimmt wurde.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-123 erfolgt anhand der mittleren absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des  $LCI_{2,5}$  über 8 Wochen.

#### *Veränderung der Lungenfunktion ( $FEV_1\%$ ) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen*

Die  $FEV_1\%$  beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das  $FEV_1\%$  als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [30]. Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF-assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF-assoziierte Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4) [31]. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zur Kombinationstherapie aus Lumacaftor und Ivacaftor in der Indikation CF  $FEV_1\%$  als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen und den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [32].



Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-108 erfolgt anhand der mittleren absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des FEV<sub>1</sub>% über 24 Wochen.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-109 erfolgt hingegen anhand der mittleren absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des FEV<sub>1</sub>% über 84 Wochen.

Für die Studie VX15-770-123 werden keine Ergebnisse dargestellt, da dieser Endpunkt nicht in Part 1 der Studie erhoben wurde.

#### Operationalisierung:

- Die Messung des FEV<sub>1</sub> erfolgte in der Studie VX11-770-108 bei Kindern  $\geq 3$  Jahren zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 8, 16 und 24 gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.
- Die Messung der FEV<sub>1</sub> erfolgte in der Studie VX11-770-109 zu Studienbeginn sowie zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 ( $\pm 7$  Tage) sowie zum Ende der Behandlungsvisite und bei frühem Abbruch der Visite 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  $\beta$ -Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 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.

Sämtliche spirometrische Untersuchungen sollten jeweils:

- vor der Bronchodilatation (Studie VX11-770-108),
- vor oder nach der Bronchodilatation (Studie VX11-770-109)

durchgeführt werden.

Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte mittels tabellierter Normwerte, die von der Global Lung Initiative ermittelt wurden und unter folgendem Link abrufbar sind:

<http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/spirometry-tools.aspx>.

Das Verhältnis des FEV<sub>1</sub> zu diesem normalisierten Wert wird als FEV<sub>1</sub>% bezeichnet.

*Veränderung des BMI z-Scores und des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen*

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studien als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in den vorliegenden Studien demnach sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem den aktuellen Richtlinien der EMA [30]. Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist. Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV<sub>1</sub>% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV<sub>1</sub>% [33]. Dieselbe Aussage gilt für den Körpergewicht z-Score als Prädiktor für Mortalität (vergleiche Abschnitt 4.5.4) [34]. Von daher ist die Patientenrelevanz beider z-Scores als nachgewiesen zu betrachten und von ungefähr gleichem Stellenwert wie die des FEV<sub>1</sub>% einzustufen. Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [32], zudem wurde der BMI in früheren Bewertungen zu Ivacaftor als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet [35, 36].

Operationalisierung:

- Die Messung des Körpergewichts erfolgte in Part 1 der Studie VX15-770-123 im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie alle 8 Wochen (ausgenommen der Washout-Phase) und in den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 zu jedem Studienzeitpunkt.

Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

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

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

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

Die jeweiligen z-Scores der individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung (Standard Deviation; SD). Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [37].

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-123 erfolgt jeweils anhand der mittleren absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des BMI z-Score bzw. des Körpergewicht z-Score über 8 Wochen.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-108 erfolgt jeweils anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des BMI z-Scores bzw. des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-109 erfolgt jeweils anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des BMI z-Scores bzw. des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen.

*Inzidenz und Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation:*

Studie VX15-770-123:

- Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie VX11-770-108:

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

Studie VX11-770-109:

- Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 84 Wochen
- Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen
- Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen
- Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen

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

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [31, 38-41]. Die Frequenz pulmonaler Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen das FEV<sub>1</sub> der CF-Patienten insgesamt schneller ab [31]. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden [31, 38]. Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [42]. Pulmonale Exazerbationen sind somit ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt [42-46]. 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 [32].

Eine pulmonale Exazerbation war in den Studienprotokollen folgendermaßen definiert:

- Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:
  1. Abfall des FEV<sub>1</sub>% um  $\geq 10$  % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)
  2. Sauerstoffsättigung  $< 90$  % in geschlossenen Räumen oder  $\geq 5$  % Abfall gegenüber Baseline
  3. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild
  4. Hämoptyse
  5. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)
  6. Neue oder verstärkte Adventitialgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)
  7. Gewichtsverlust um  $\geq 5$  % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate
  8. Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)
  9. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage)
  10. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)

Gemäß vorheriger Bewertungen und früherer eingereicherter Dossiers werden nur die Ergebnisse nach Definition 1 im vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Eine alternative Definition der Exazerbation (Definition 2) war laut Studienprotokoll gegeben durch das Vorhandensein mindestens eines der obigen Kriterien 1 bis 4 oder mindestens zwei der obigen Kriterien 5 bis 10. Die Ergebnisse dieser „strengerer“ Definition sind hier nicht dargestellt, jedoch in den Studienberichten enthalten.

*Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen*

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bzgl. Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h. der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [47]. 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 [48]. Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung:

- Zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 8, 16 und 24 erfolgte in der Studie VX11-770-108 die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct<sup>®</sup>, Wescor Inc., Logan, Utah (UT), Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America; USA).
- Eine kontinuierliche Sammlung von Schweißproben (von Tag 1 bis zum Ende der Studienteilnahme) erfolgte in der Studie VX11-770-109 mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct<sup>®</sup>, Wescor Inc., Logan, UT, USA).

Die Schweißproben wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-108 erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-109 erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen.

Für die Studie VX15-770-123 werden keine Ergebnisse dargestellt, da dieser Endpunkt nicht in der Studie erhoben wurde.

*Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen, 24 Wochen bzw. 84 Wochen*

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt. Der Laborwert ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die diesbezügliche Prognose und die Behandlung von CF-Patienten [49]. Hierbei zeigen Werte von  $< 50 \mu\text{g/g}$  bei Patienten mit CF eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte  $> 200 \mu\text{g/g}$  gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [49, 50]. Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung.

Operationalisierung:

- In Part 1 der Studie VX15-770-123 erfolgte zu Woche 8, 16 und 24 die Sammlung von Stuhlproben zu Bestimmung der fäkalen Elastase-1.
- Zu Studienbeginn sowie zu Woche 8, 16 und 24 erfolgte in der Studie VX11-770-108 die Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung der fäkalen Elastase-1.
- Zu Studienbeginn (Tag 1) sowie zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 erfolgte in der Studie VX11-770-109 die Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung des fäkalen Elastase-1 Werts.

Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-123 erfolgt anhand der mittleren absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der fäkalen Elastase-1 Werte über 8 Wochen.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-108 erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der fäkalen Elastase-1 Werte über 24 Wochen.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-109 erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der fäkalen Elastase-1 Werte über 84 Wochen.

*Veränderung des IRT über 8 Wochen*

Erhöhte IRT-Messwerte deuten auf Pankreasgewebsstress hin, der wiederum mit eingeschränkter Pankreasfunktion assoziiert sein kann [51-53]. IRT-Messungen sind zudem ein wichtiger Bestandteil des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose [54].

Für die Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 werden keine Ergebnisse dargestellt, da dieser Endpunkt nicht in diesen Studien erhoben wurde.

Operationalisierung:

- Die Erhebung von Blutproben zur Bestimmung des IRT erfolgte in Part 1 der Studie VX15-770-123 im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie alle 8 Wochen (ausgenommen der Washout-Phase). Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-123 erfolgt anhand der mittleren absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der IRT-Werte über 8 Wochen.

*Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen*

Lipase und Amylase im Blut gelten als sensitive Diagnosemarker zur Identifizierung von Gewebstress und Entzündungen der Pankreas [55]. Dabei deuten erhöhte Messwerte auf eine Entzündung der Pankreas hin.

Für die Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 werden keine Ergebnisse dargestellt, da dieser Endpunkt nicht in diesen Studien erhoben wurde.

Operationalisierung:

- Die Erhebung von Lipase und Amylase als Marker für Gewebstress und Entzündungen der Pankreas erfolgte in Part 1 der Studie VX15-770-123 im Rahmen der Serumanalyse an Tag 1 sowie alle 8 Wochen (ausgenommen der Washout-Phase).

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-123 erfolgt anhand der mittleren absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Lipase- und Amylase-Werte über 8 Wochen.

***Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit***

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

Studie VX15-770-123:

- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$  in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen



Studie VX11-770-108:

- Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$  % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen

Studie VX11-770-109:

- Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 84 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$  % in mindestens einem Studienarm) über 84 Wochen

Operationalisierung:

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

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

UE wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.0 (VX15-770-123) bzw. Version 15.1 (VX11-770-108 und VX11-770-109), nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.

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

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

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

Als häufige UE werden für die Studie VX15-770-123 sowie für die Studie VX11-770-108 und VX11-770-109 diejenigen PT berichtet, deren Häufigkeit in mindestens einem Dosierungs-Stratum  $\geq 15\%$  beträgt.

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf in der Studie VX15-770-123 in Part 1, in der Studie VX11-770-108 über 24 Wochen und in der Studie VX11-770-109 über 84 Wochen aufgetreten sind.

### **Dargestellte Effektschätzer**

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der RCT VX15-770-123 sowie der einarmigen Studie VX11-770-108 und deren Folgestudie VX11-770-109 dargestellt.

Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und die Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt sowie ggf. Ereignisraten pro Zeitintervall. Kontinuierliche Endpunkte werden anhand der (deskriptiven) mittleren Änderungen (inklusive SD) zwischen Studienbeginn und -ende berichtet. Time-to-Event Endpunkte werden mittels der Raten ereignisfreier Patienten pro Zeitintervall dargestellt.

Die Darstellung der Ergebnisse der Studie VX15-770-123 (Part 1) basieren auf zwei achtwöchigen Behandlungsphasen mit zwei unterschiedlichen Behandlungssequenzen, die gleichzeitig erfolgten:

- Behandlungssequenz 1: in Behandlungsphase 1 Placebo alle 12 Stunden (q12h) für 8 Wochen, gefolgt von einer achtwöchigen Washout-Phase, anschließend 50 mg oder 75 mg Ivacaftor gewichtsabhängig q12h für 8 Wochen in Behandlungsphase 2

- Behandlungssequenz 2: in Behandlungsphase 1 50 mg oder 75 mg Ivacaftor gewichtsabhängig q12h für 8 Wochen, gefolgt von einer achtwöchige Washout-Phase, anschließend Placebo alle q12h für 8 Wochen in Behandlungsphase 2

Die Patienten wurden 1:1 auf die zwei Behandlungssequenzen randomisiert, sodass ca. die eine Hälfte der Patienten gemäß Behandlungssequenz 1 und die andere Hälfte gemäß Behandlungssequenz 2 behandelt wurde.

Die Effektschätzer der Behandlungseffekte kontinuierlicher Endpunkte wurden anhand der Differenzen zum Baseline-Wert der jeweiligen Behandlungsphase berechnet. D. h. in Behandlungsphase 1 als Differenz zwischen Studienbeginn und Woche 8, in Behandlungsphase 2 jedoch als Differenz zwischen Woche 16 und Woche 24, so dass jeweils ein Gesamteffekt über die Dauer von acht Wochen vorlag. Der Behandlungseffekt basiert entsprechend auf der Gesamtpopulation aus Behandlungsphase 1 und Behandlungsphase 2, adjustiert nach der jeweiligen Behandlung und Behandlungsphase.

Die eingeschlossenen Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 beinhalten zwei bzw. drei Strata, die durch die unterschiedlichen Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels definiert sind. Die zwei Dosierungen der Studie VX11-770-108 (50 mg und 75 mg) resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt schließlich pro Stratum (d. h. pro Dosis) sowie gepoolt für beide Dosis-Strata (d. h. für die Gesamtstudie). Die drei Dosierungen der Studie VX11-770-109 (50 mg, 75 mg und 150 mg) resultieren ebenfalls aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Auch hier erfolgt die Darstellung der Effektschätzer schließlich pro Stratum (d. h. pro Dosis). Jedoch werden in diesem Dossier nur die Ergebnisse für die Dosisstrata 50 mg und 75 mg der Studie VX11-770-109 (siehe Abschnitt 4.3.2.3) präsentiert. Die Daten zum Dosis-Stratum 150 mg (hier wurde nur ein Teilnehmer erhoben) werden aufgrund der Zulassung von Ivacaftor sowie auf Basis der Tatsache, dass dieser Teilnehmer aufgrund von Schluckbeschwerden und nach Ermessen des Prüfarztes sowie der Eltern die Studie vorzeitig beendet hat, nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

---

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

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

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich. Es handelt sich bei den Studien um eine RCT sowie um eine einarmige Studie mit der dazugehörigen Folgestudie.

#### **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.*

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie VX11-770-108 sowie der Folgestudie VX11-770-109; die vollständigen Studienberichte sind in Modul 5 enthalten und einsehbar. Die RCT VX15-770-123 wird aus Gründen der Transparenz im vorliegenden Dossier beschrieben, liefert aber keine zusatznutzenrelevanten Ergebnisse.

Wegen des Charakters der verfügbaren Evidenz der Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 (nicht-vergleichende Studien) sowie der geringen Patientenzahlen dieser Studien in der pädiatrischen Zielpopulation (34 Kinder ab 2 Jahren mit CF) wurden über im Studienbericht dargestellte Analysen hinausgehende Sensitivitätsanalysen als nicht zielführend eingeschätzt. Die Operationalisierungen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sind die in den klinischen Studien im Indikationsgebiet üblichen, die im Rahmen vorhergegangener früher Nutzenbewertungen bereits mehrfach vom G-BA bewertet wurden (Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034, 2014-09-01-D-133 und 2015-12-15-D-200 [2, 35, 36]). Deshalb wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Für die Studie VX15-770-123 waren gemäß Studienunterlagen keine Sensitivitätsanalysen geplant. Aufgrund der ebenfalls geringen Patientenzahl in der pädiatrischen Zielpopulation (14 Kinder ab 3 Jahren mit CF) wurden auch hier Sensitivitätsanalysen grundsätzlich als nicht zielführend eingeschätzt und deshalb post hoc 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.*

Für die Studie VX15-770-123 wurde nur eine geringe Anzahl an Studienteilnehmern (14 Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahre mit CF) rekrutiert. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße sind Subgruppenanalysen nicht sinnvoll durchführbar. Entsprechend wurden im Statistischen Analyseplan keine Subgruppenanalysen a priori definiert und auch im Rahmen der Berichterstellung wurden keine Subgruppen post hoc analysiert.

Für die Studie VX11-770-108 werden für die folgenden Studienendpunkte Subgruppenanalysen, die im Studienbericht enthalten sind, dargestellt:

- Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen ( $\geq 15$  % der Patienten der Gesamtstudienpopulation für Geschlecht und Region bzw.  $\geq 20$  % der Patienten der Gesamtstudienpopulation für Alter und FEV<sub>1</sub>%)

Hierfür wurden im Rahmen der Studiendurchführung die folgenden Subgruppen analysiert:

- Alter (2 Jahre/3 Jahre/> 3 Jahre)
- FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 70 %/ $\geq 70$  % bis  $\leq 90$  %/> 90 %)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (Nordamerika/Europa)

Diese Subgruppenanalysen der Studie VX-11-770-108 waren a priori im statistischen Analyseplan festgelegt. Auch die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „Alter“ und „FEV<sub>1</sub>% bei Baseline“ wurden a priori im statistischen Analyseplan festgelegt. „FEV<sub>1</sub>% bei Baseline“ beschreibt den Schweregrad der Erkrankung bzgl. der Lungenfunktions-einschränkung.

Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bzgl. einzelner Zentren wird aus medizinischen und statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet.

In der Studie VX11-770-109 werden für die folgenden Studienendpunkte Subgruppenanalysen, die im Studienbericht enthalten sind, dargestellt:

- Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen
- Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen

Hierfür wurden im Rahmen der Studiendurchführung die folgenden Subgruppen analysiert:

- Alter (2 Jahre/3 Jahre/> 3 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (Nordamerika/Europa)

#### 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 möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

---

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

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

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

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

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

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



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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens die Zulassungsstudie VX11-770-108 sowie die Folgestudie VX11-770-109 als bestverfügbare Evidenz herangezogen wurden.

### 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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Dosisstrata
VX15-770-123	ja	ja	abgebrochen	Behandlungsphase 1: 8 Wochen Behandlungsphase 2: 8 Wochen Open-label Phase: 120 Wochen	Behandlungsphasen: Ivacaftor 50 mg oder 75 mg (Granulat) oder Placebo q12h Open-label Phase: Ivacaftor 50 mg oder 75 mg q12h als Granulat oder Ivacaftor 150 mg q12h als Filmtablette
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

#### **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.*

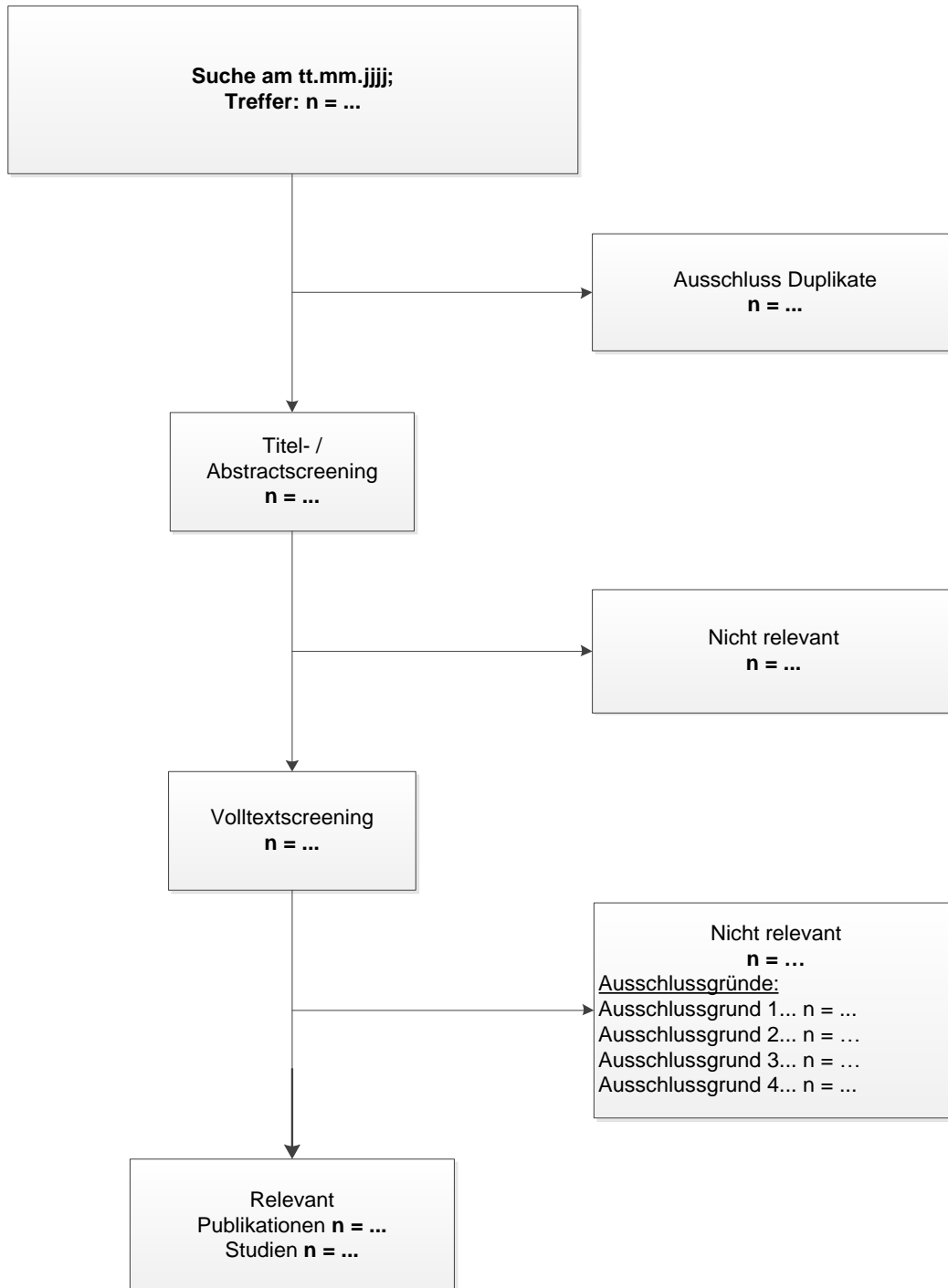


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

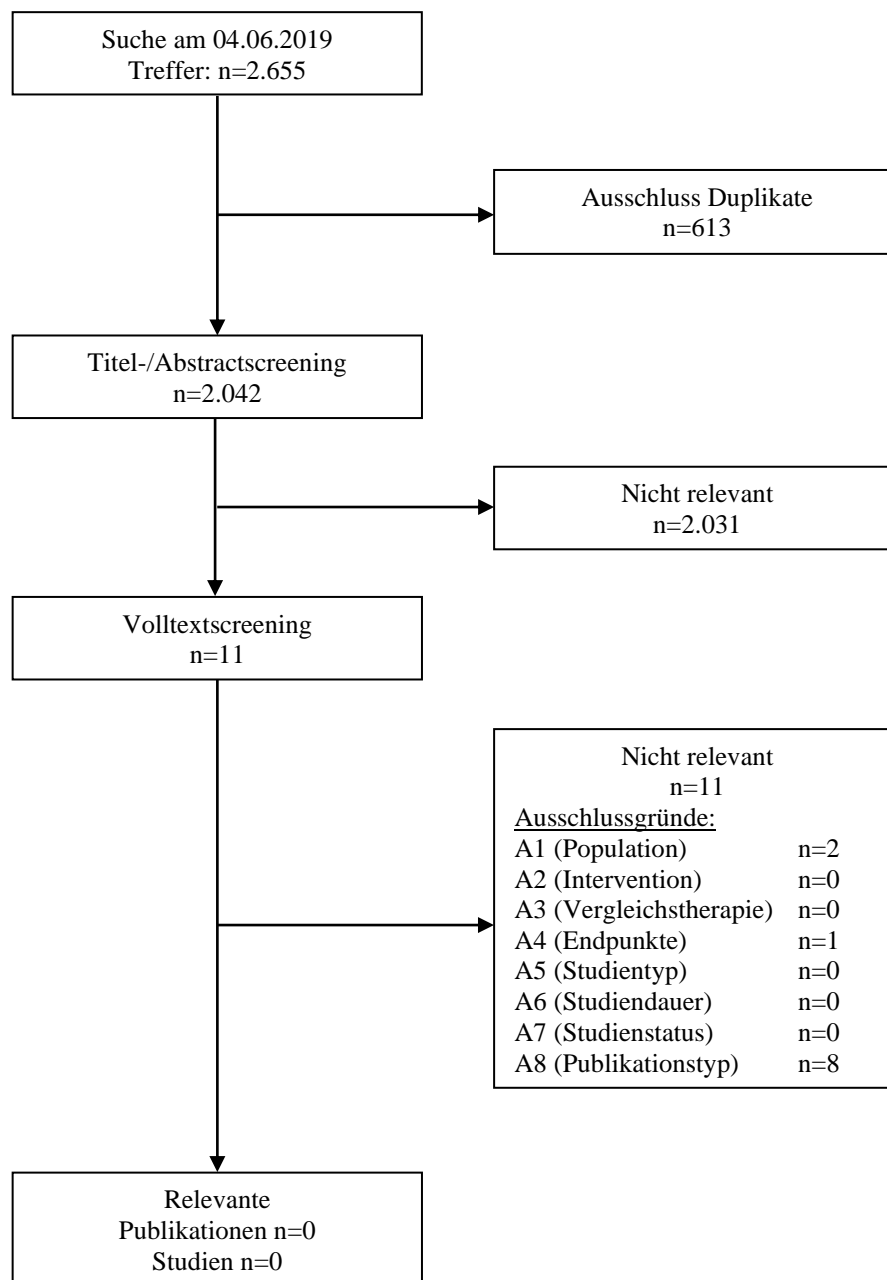


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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. Es wurde keine Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Aus diesem Grund wurde eine zusätzliche Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

#### 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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VX15-770-123	<b>ClinicalTrials.gov:</b> [NCT02742519 [56]] <b>EU-CTR:</b> [ID: 2015-001267-39 [57]] <b>WHO:</b> [EUCTR2015-001267-39-FR [58]]	ja	ja	abgebrochen
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 4-8 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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
VX15-770-123	nein	ja	nein	ja [59]	ja [56-58]	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						



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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-10: 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
VX15-770-123	Phase-IIIb, zweiteilige, randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie mit anschließender offener Behandlungsphase <sup>a</sup>	Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren mit CF mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R	<p><b>Part 1:</b> 14 randomisierte Patienten: <u>Behandlungssequenz 1 (n = 8):</u> Placebo – Washout – Ivacaftor (50 mg oder 75 mg)<sup>b</sup> q12h (zusätzlich zu BSC) <u>Behandlungssequenz 2 (n = 6):</u> Ivacaftor (50 mg oder 75 mg)<sup>b</sup> q12h – Washout – Placebo (zusätzlich zu BSC)</p> <p><b>Part 2<sup>c</sup>:</b> Ivacaftor (50 mg, 75 mg oder 150 mg)<sup>b</sup> q12h (n = 10) (zusätzlich zu BSC)</p>	<p><b>Screening:</b> 28 Tage <b>Part 1:</b> <u>Behandlungsphase 1:</u> 8 Wochen <u>Washout-Phase:</u> 8 Wochen <u>Behandlungsphase 2:</u> 8 Wochen <b>Part 2<sup>a</sup>:</b> <u>Offene Behandlungsphase:</u> 120 Wochen Follow-Up-Phase: 4 Wochen</p>	7 Zentren in Australien (n = 6), UK (n = 7), Kanada (n = 1)  05/2016 – 08/2017	<p><b>Part 1:</b> LCI, fäkale Elastase-1, IRT, fäkales Calprotectin, Gewicht, BMI, z-Scores (zu Gewicht, BMI), Exazerbationen, Hospitalisierungen, UE</p> <p><b>Part 2<sup>c</sup>:</b> LCI, fäkale Elastase-1, IRT, fäkales Calprotectin, Gewicht, BMI, z-Scores (zu Gewicht, BMI), Exazerbationen, Hospitalisierungen, Spirometrie, UE</p>
<p>a: Im Verlauf der Studie VX15-770-123 erhielt Ivacaftor im Rahmen der Indikationserweiterung die Zulassung für 2-5-Jährige und wurde somit für die in der Studie eingeschlossene Population kommerziell verfügbar. Aus diesem Grund wurde Part 2 der Studie VX15-770-123 frühzeitig abgebrochen. Die Studie wurde nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken beendet.</p> <p>b: Dosis abhängig vom Körpergewicht. 50 mg und 75 mg Ivacaftor werden als Granulat verabreicht, 150 mg als Filmtablette.</p> <p>c: Part 2 der Studie VX15-770-123 wurde nicht abgeschlossen. Von den geplanten Endpunkten wurden nur UE erhoben. Im vorliegenden Nutzendossier werden keine Ergebnisse von Part 2 dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]</p>						

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

Studie	Behandlungssequenz 1	Behandlungssequenz 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
VX15-770-123 Part 1 - Behandlungs- phase 1	Placebo q12h (zusätzlich zu BSC)	Ivacaftor (50 mg oder 75 mg) <sup>a</sup> q12h (zusätzlich zu BSC)	Behandlungsdauer: jeweils 8 Wochen Washout-Phase zwischen Behandlungsphasen: 8 Wochen unter Beibehaltung der Vortherapie
VX15-770-123 Part 1 - Behandlungs- phase 2	Ivacaftor (50 mg oder 75 mg) <sup>a</sup> q12h (zusätzlich zu BSC)	Placebo q12h (zusätzlich zu BSC)	
VX15-770-123 Part 2 <sup>b</sup>	Ivacaftor (50 mg, 75 mg oder 150 mg) <sup>a</sup> q12h (zusätzlich zu BSC)		Behandlungsdauer: 120 Wochen Follow-Up-Phase: 4 Wochen unter Beibehaltung der Vortherapie
<p>a: Dosis abhängig vom Körpergewicht. 50 mg und 75 mg Ivacaftor werden als Granulat verabreicht, 150 mg als Filmtablette.</p> <p>b: Part 2 der Studie VX15-770-123 wurde aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor frühzeitig abgebrochen. Im vorliegenden Dossier werden keine Ergebnisse von Part 2 dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-123) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX15-770-123	Behandlungs- sequenz 1 <sup>a</sup> N = 6	Behandlungs- sequenz 2 <sup>b</sup> N = 8	Total N = 14
Geschlecht, n (%)			
männlich	5 (83,3)	4 (50,0)	9 (64,3)
weiblich	1 (16,7)	4 (50,0)	5 (35,7)
Alter, MW ± SD (Jahre)	4,2 ± 1,0	3,6 ± 0,7	3,9 ± 0,9
BMI, MW ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	15,46 ± 0,69	16,52 ± 1,04	16,06 ± 1,03
BMI z-Score, MW ± SD	-0,08 ± 0,49	0,72 ± 0,63	0,38 ± 0,69
Körpergewicht, MW ± SD [kg]	17,5 ± 0,9	16,9 ± 2,9	17,2 ± 2,2
Körpergewicht z-Score, MW ± SD	0,14 ± 0,80	0,15 ± 0,93	0,15 ± 0,85
Körpergröße, MW ± SD [cm]	106,5 (2,9)	101,0 (6,9)	103,3 (6,1)
Körpergröße z-Score, MW ± SD	0,29 ± 0,91	-0,34 ± 1,04	-0,07 ± 1,00

Studie VX15-770-123	Behandlungssequenz 1 <sup>a</sup> N = 6	Behandlungssequenz 2 <sup>b</sup> N = 8	Total N = 14
Abstammung, n (%)			
kaukasisch	6 (100,0)	8 (100,0)	14 (100,0)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)			
hispanisch/lateinamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	6 (100,0)	8 (100,0)	14 (100,0)
Region, n (%)			
Australien	3 (50,0)	3 (37,5)	6 (42,9)
Kanada	1 (16,7)	0	1 (7,1)
UK	2 (33,3)	5 (62,5)	7 (50,0)
a: Behandlungssequenz 1: Placebo in Behandlungsphase 1 → Washout → Ivacaftor in Behandlungsphase 2. b: Behandlungssequenz 2: Ivacaftor in Behandlungsphase 1 → Washout → Placebo in Behandlungsphase 2. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.1.3.1 und 14.1.3.2 im Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]			

Die Angaben in Tabelle 4-12 beziehen sich auf das Safety Set. Alle patientenrelevanten Endpunkte werden für das Full Analysis Set (FAS) dargestellt. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, ist für die Studie das FAS und das Safety Set identisch.

*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 VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Behandlungsphase (Part 2), in der nur Ivacaftor verabreicht wurde.

Die Crossover-Studie wurde entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von 3 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen auf mindestens einem Allel im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549, zu untersuchen.

Part 1 der Studie beinhaltet eine 24-wöchige Crossover-Phase, bestehend aus einer Behandlungsphase von 8 Wochen (Ivacaftor oder Placebo) gefolgt von einer Washout-Phase von ebenfalls 8 Wochen und einer anschließenden weiteren Behandlungsphase von 8 Wochen (Placebo oder Ivacaftor). Insgesamt wurden 14 Patienten in die Studie eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden: 6 Patienten wurden der Behandlungssequenz 1 (Placebo → Washout → Ivacaftor) und 8 Patienten der Behandlungssequenz 2 (Ivacaftor → Washout → Placebo) zugeteilt.

Part 2 der Studie beinhaltet eine einarmige, offene Behandlungsphase von 120 Wochen, in der die Patienten nur mit Ivacaftor behandelt wurden. Dieser Part wurde frühzeitig abgebrochen, da im Verlauf der Studie Ivacaftor im Rahmen der Indikationserweiterung die Zulassung für 2-5-Jährige erhielt und somit für die in der Studie eingeschlossene Population kommerziell verfügbar wurde. Die Studie wurde somit nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken beendet. Für Part 2 werden im vorliegenden Nutzendossier keine Ergebnisse dargestellt.

Über die gesamte Studiendauer (Part 1 und Part 2) erhielten alle Patienten die Option, die bestehenden symptomatischen Therapien zeitgleich zur Behandlung mit der Studienmedikation weiterzuführen. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten und somit BSC [60]. Daher bildet die Sequenz, in der die Patienten als randomisierte Therapie Placebo erhielten, die klinische Praxis der BSC ab und eignet sich als Kontrollgruppe von Ivacaftor.

Für die Ergebnisdarstellungen 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 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.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Part 1 erfolgte anhand der FAS-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst, die eine der genannten Gating-Mutationen auf mindestens einem Allel im CFTR-Gen aufweisen sowie mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten und mindestens einen Post-Baseline-Wert haben. Die Analyse der Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten von Part 1 erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt.

In der Gesamtschau betrachtet, wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX15-770-123 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Alle eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung (siehe Tabelle 4-12). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten europäischen, nordamerikanischen oder australischen CF-Zentren. Ivacaftor wurde während der Studie zusätzlich zur symptomatischen CF-Basistherapie verabreicht. Demzufolge ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: 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			
VX15-770-123 <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird nur Part 1 der Studie VX15-770-123 berücksichtigt. Part 2 der Studie wurde aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor frühzeitig abgebrochen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase- IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2).

In Part 1 der Studie erfolgte die Randomisierung durch einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode im Verhältnis 1:1. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungssequenzen erfolgte zufällig über ein interaktives Sprachnachrichtensystem (Interactive Voice Response System; IVRS)/interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System; IWRS). Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer bis zum offiziellen Datenbankschluss vollständig verdeckt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung auf Studienebene ist liegt vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX15-770-123 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VX15-770-123

Endpunkt	untersucht in Studie VX15-770-123 <sup>a</sup>
Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> über 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des IRT über 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	ja

<b>Endpunkt</b>	<b>untersucht in Studie VX15-770-123<sup>a</sup></b>
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$ % in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen	ja
<p>a: Im vorliegenden Dossier werden nur die Ergebnisse für Part 1 der Studie dargestellt. Die Ergebnisse zu Part 2 werden nicht dargestellt, da dieser Studienpart frühzeitig abgebrochen wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Für alle in Tabelle 4-14 aufgeführten Endpunkte werden für die Studie VX15-770-123 die Ergebnisse von Part 1 über 8 Wochen Behandlungsdauer berichtet. Da Part 2 der Studie frühzeitig abgebrochen wurde, werden im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse dieses Studienparts dargestellt. Dies wird im Folgenden nicht erneut erwähnt.



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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	Anteil der Patienten, für die innerhalb Part 1 der Studie bis Woche 24 ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.
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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studienarm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX15-770-123</b>		
IVA	13	0
PLA	13	0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht [59]		

In beiden Studienarmen sind über 8 Wochen keine Todesfälle aufgetreten (siehe Tabelle 4-17).

*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.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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: Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 8 Wochen – RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>Der LCI gilt als Marker für Veränderungen in den peripheren Atemwegen. Der LCI wird mittels des sog. MBW-Test gemessen. Hierbei atmet der Patient zunächst Stickstoff (N<sub>2</sub>) und anschließend reine Atemluft ein. Gemessen wird dann, wie viele Atemzüge nötig sind bis der Stickstoff „ausgewaschen“ ist, d. h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI<sub>2,5</sub> gibt die Anzahl der Atemmanöver an, bis nur noch 2,5 % (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind.</p> <p>In Part 1 der Studie wurden im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie alle 4 Wochen, ausgenommen der Washout-Phase, jeweils drei Messungen durchgeführt anhand derer Ergebnisse durch einen externen Anbieter zentral jeweils ein LCI<sub>2,5</sub>-Wert bestimmt wurde. Detaillierte Informationen zur Messung sind im Studienhandbuch zu finden.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute mittlere Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> von Baseline über 8 Wochen 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studienarm	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8		
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Studie VX15-770-123</b>							
IVA	13	8,68 ± 0,92	12	8,21 ± 1,06	12	-0,54 ± 1,60	0,4414
PLA	13	8,61 ± 0,95	11	8,59 ± 1,22	11	-0,11 ± 0,88	
a: p-Wert basiert auf einem gepaarten t-Test. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.1.1 im Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]							

Der LCI<sub>2,5</sub> lag bei der Mehrheit der Patienten zu Baseline bei über 7,5. Das deutet auf eine funktionelle Beeinträchtigung und leichte strukturelle Schäden der Lunge in einigen Kindern hin, was wiederum verdeutlicht, dass es bereits frühkindlich bei CF-Patienten zu Lungenschädigungen kommen kann und eine frühzeitig Intervention besonders wichtig ist [59].

Die mittlere Änderung des LCI<sub>2,5</sub> über die 8 Wochen Behandlung zeigte in beiden Studienarmen eine Verbesserung an, wobei unter Behandlung mit Ivacaftor eine größere Zunahme als unter Behandlung mit Placebo zu sehen war (siehe Tabelle 4-20). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte in Part 1 der Studie im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie alle 8 Wochen, ausgenommen der Washout-Phase.</p> <p>Der BMI wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des NCHS berechnet:  <a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</a>.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnet sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die SD. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [37].</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Scores von Baseline über 8 Wochen 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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studienarm	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX15-770-123</b>						
IVA	13	0,43 ± 0,69	13	0,66 ± 0,71	13	0,23 ± 0,39
PLA	13	0,38 ± 0,72	13	0,47 ± 0,97	13	0,09 ± 0,62
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.4.2 im Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]						

Die mittlere Änderung des BMI z-Scores über die 8 Wochen Behandlung zeigt in beiden Studienarmen eine Verbesserung an, wobei unter Behandlung mit Ivacaftor eine größere Zunahme als unter Behandlung mit Placebo zu sehen ist (siehe Tabelle 4-23).

*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.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte in Part 1 der Studie im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie alle 8 Wochen, ausgenommen der Washout-Phase.</p> <p>Der Körpergewicht z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des NCHS berechnet:</p> <p><a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</a>.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnet sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die SD. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [37].</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores von Baseline über 8 Wochen 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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studienarm	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX15-770-123</b>						
IVA	13	0,13 ± 0,88	13	0,29 ± 0,86	13	0,16 ± 0,22
PLA	13	0,19 ± 0,87	13	0,26 ± 0,94	13	0,07 ± 0,37
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.4.2 im Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]						

Die mittlere Änderung des Körpergewicht z-Scores über die 8 Wochen Behandlung zeigt in beiden Studienarmen eine Zunahme des Körpergewichts im Vergleich zu Baseline an, wobei unter Behandlung mit Ivacaftor eine größere Zunahme als unter Behandlung mit Placebo zu sehen ist (siehe Tabelle 4-26).

*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.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert (Definition 1): Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abfall des FEV1% um <math>\geq 10</math> % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)</li> <li>2. Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5</math> % Abfall gegenüber Baseline</li> <li>3. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>4. Hämoptyse</li> <li>5. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)</li> <li>6. Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>7. Gewichtsverlust um <math>\geq 5</math> % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>8. Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)</li> <li>9. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>10. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)</li> </ol> <p>Die Ergebnisse nach Definition 1 sind hier im Nutzendossier dargestellt. Eine alternative Definition der Exazerbation (Definition 2) war laut Studienprotokoll gegeben durch das Vorhandensein mindestens eines der obigen Kriterien 1 bis 4 oder mindestens zwei der obigen Kriterien 5 bis 10. Die Ergebnisse dieser „strengeren“ Definition sind hier nicht dargestellt, jedoch im Studienbericht enthalten. Gemäß vorheriger Bewertungen und früherer eingereichter Dossiers, werden nur die Ergebnisse nach Definition 1 im vorliegenden Nutzendossiers dargestellt.</p> <p>In diesem Abschnitt wird Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen sowie die Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studienarm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX15-770-123</b>		
<b>Jegliche pulmonale Exazerbation</b>		
IVA	13	8 (61,5)
PLA	13	6 (46,2)
<b>Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation</b>		
IVA	13	1 (7,7)
PLA	13	0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.5.1 im Studienbericht [59]		

In beiden Studienarmen sind über 8 Wochen unter Behandlung mit Ivacaftor acht und unter Behandlung mit Placebo sechs pulmonale Exazerbationen (nach Definition 1) aufgetreten, wobei unter Ivacaftor eine pulmonale Exazerbation einen Krankenhausaufenthalt erforderte (siehe Tabelle 4-29).



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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen – RCT**

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>In Part 1 der Studie erfolgte zu Woche 8, 16 und 24 die Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung der fäkalen Elastase-1. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.</p> <p>Die fäkale Elastase-1 wird in <math>\mu\text{g/g}</math> gemessen. Werte von <math>&lt; 50 \mu\text{g/g}</math> bei Patienten mit CF zeigen eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte <math>&gt; 200 \mu\text{g/g}</math> gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [49, 50]. Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte von Baseline über 8 Wochen 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den „Endpunkt Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen für jede einzelne Studie“ in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studienarm	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8	
	N	MW ± SD [µg/g]	N	MW ± SD [µg/g]	N	MW ± SD [µg/g]
<b>Studie VX15-770-123<sup>a</sup></b>						
IVA	13	78,0 ± 169,1	10	121,5 ± 190,7	10	23,1 ± 37,9
PLA	13	78,0 ± 169,1	11	73,2 ± 156,4	11	-17,0 ± 55,4
a: Werte < 15 µg/g werden mit 7,5 µg/g und Werte > 500 µg/g werden mit 500 µg/g gewertet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.3.1 im Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]						

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt. Der Wert der fäkalen Elastase-1 zeigt den Grad der Pankreasinsuffizienz an (je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung). Werte von < 50 µg/g zeigen bei Patienten mit CF eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte > 200 µg/g gelten als hinweisend auf eine Pankreassuffizienz [49, 50].

In der Studie VX15-770-123 lagen die Baseline-Werte bei 78,0 µg/g. Unter 8-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor wurde eine mittlere Verbesserung um 23,1 µg/g erreicht, wobei unter Behandlung mit Placebo im Mittel eine Verschlechterung um -17,0 µg/g zu sehen war (siehe Tabelle 4-32).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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: Veränderung des IRT über 8 Wochen – RCT**

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des IRT über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	Die Erhebung von Blutproben zur Bestimmung des IRT erfolgte in Part 1 der Studie im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie alle 8 Wochen, ausgenommen der Washout-Phase. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt. Das IRT wird in ng/ml gemessen. In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung der IRT-Werte von Baseline über 8 Wochen 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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung des IRT über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion ( $FEV_1\%$ ) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den „Endpunkt Morbidität: Veränderung des IRT über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des IRT über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studienarm	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8	
	N	MW ± SD [ng/ml]	N	MW ± SD [ng/ml]	N	MW ± SD [ng/ml]
<b>Studie VX15-770-123</b>						
<b>Veränderung des IRT über 8 Wochen (DiaSorin Assay)</b>						
IVA	13	35,9 ± 25,8	4	11,3 ± 3,4	4	-15,5 ± 6,5
PLA	13	42,6 ± 30,8	3	20,5 ± 14,6	3	-9,3 ± 18,4
<b>Veränderung des IRT über 8 Wochen (Cisbio Assay)</b>						
IVA	3	614,4 ± 203,3	5	145,3 ± 110,1	3	-402,2 ± 265,3
PLA	3	614,4 ± 203,3	6	439,5 ± 302,8	3	-78,4 ± 485,6
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.2.1 im Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]						

Im Verlauf der Studie VX15-770-123 wurde der ursprünglichen Assay für IRT (DiaSorin Assay) abgebrochen und ein neuer Assay (Cisbio Assay) für nachfolgende Proben verwendet. Beide Assays haben unterschiedliche Referenzbereiche und Einschränkungen in der Quantifizierung [59]. Obwohl Post-Baseline-Werte nur für eine begrenzte Anzahl an Patienten vorlagen, zeigte sich unter 8-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor eine stärkere Verbesserung der IRT-Messwerte als unter Placebo. Dieser Trend konnte in beiden Assays beobachtet werden (siehe Tabelle 4-35).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	Die Erhebung von Lipase und Amylase als Marker für Entzündungen der Pankreas erfolgte in Part 1 der Studie im Rahmen der Serumanalyse an Tag 1 sowie alle 8 Wochen, ausgenommen der Washout-Phase  Die Lipase und Amylase werden in U/l gemessen.  In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung der Lipase- und Amylase-Werte von Baseline über 8 Wochen dargestellt.  Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den „Endpunkt Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studienarm	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8	
	N	MW ± SD [U/l]	N	MW ± SD [U/l]	N	MW ± SD [U/l]
<b>Studie VX15-770-123</b>						
<b>Veränderung der Lipase über 8 Wochen</b>						
IVA	13	43,77 ± 34,38	13	19,62 ± 12,09	13	-24,15 ± 27,30
PLA	13	50,23 ± 42,90	13	47,38 ± 48,41	13	-2,85 ± 23,79
<b>Veränderung der Amylase über 8 Wochen</b>						
IVA	13	70,4 ± 21,7	13	62,2 ± 19,5	13	-8,2 ± 12,7
PLA	13	70,5 ± 21,6	13	77,7 ± 28,1	13	7,2 ± 19,6
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.3.4.2.1 im Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]						

Gemäß Tabelle 4-38 zeigten über die 8 Wochen Behandlung beide Studienarme eine Verbesserung der Lipase-Werte an, wobei unter Behandlung mit Ivacaftor eine größere Verbesserung (um ca. 50 % zu Baseline) als unter Behandlung mit Placebo zu sehen war. Für Amylase war ebenfalls eine leichte Verbesserung unter Behandlung mit Ivacaftor festzustellen, während unter Placebo die Amylase-Werte sogar zunahmen (siehe Tabelle 4-38).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studie in Part 1 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 20.0 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studienarm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX15-770-123</b>		
IVA	13	11 (84,6)
PLA	13	11 (84,6)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht [59]		

Über 8 Wochen Behandlungsdauer traten in beiden Studienarmen jeweils bei 84,6 % der Patienten UE auf (siehe Tabelle 4-26). Die Prüfer gaben für alle UE keinen oder einen unwahrscheinlichen Kausalzusammenhang mit der Ivacaftor-Behandlung an. UE, die zum Tod führten, traten nicht auf. Die meisten aufgetretenen UE im Rahmen der Sicherheit/Verträglichkeit gehen einher mit den krankheitsspezifischen Symptomen und Manifestationen der CF. Der Schweregrad der meisten UE in beiden Studienarmen war mild (61,5 % bzw. 46,2 %) oder moderat (23,1 % bzw. 38,5 %) [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.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein SUE im Rahmen der Studie in Part 1 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts (Ausnahme: geplante Hospitalisierung)</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)</li> </ul> <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt, sondern unter dem eigenen Endpunkt zur Mortalität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) aufgeführt.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 20.0 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studienarm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX15-770-123</b>		
IVA	13	0
PLA	13	0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht [59]		

Insgesamt hatte in beiden Studienarmen kein Patient über die Behandlungsdauer von 8 Wochen ein SUE (siehe Tabelle 4-44).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE mit anschließendem Therapieabbruch, der im Rahmen der Studie in Part 1 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 20.0 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studienarm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX15-770-123</b>		
IVA	13	0
PLA	13	0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht [59]		

In der Studie VX15-770-123 traten in beiden Studienarmen über die 8 Wochen Behandlungsdauer keine UE, die zum dauerhaften Therapieabbruch führten, auf (siehe Tabelle 4-47).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$  in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX15-770-123	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE des häufigsten PT nach MedDRA, Version 20.0, im Rahmen der Studie in Part 1 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 20.0 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt werden diejenigen PT, deren Ereignisrate in mindestens einer Behandlungssequenz 15 % oder mehr beträgt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$  in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX15-770-123	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Die Darstellung über Studienabbrüche erfolgte transparent und die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion ( $FEV_1\%$ ) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [61, 62]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$  in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$  in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studienarm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX15-770-123</b>		
<b>Husten</b>		
IVA	13	3 (23,1)
PLA	13	2 (15,4)
<b>Husten mit Auswurf</b>		
IVA	13	3 (23,1)
PLA	13	3 (23,1)
<b>Rhinorrhoe</b>		
IVA	13	1 (7,7)
PLA	13	2 (15,4)
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF</b>		
IVA	13	3 (23,1)
PLA	13	3 (23,1)
<b>Infektion der oberen Atemwege</b>		
IVA	13	1 (7,7)
PLA	13	3 (23,1)
<b>Erbrechen</b>		
IVA	13	1 (7,7)
PLA	13	3 (23,1)
<b>Kopfschmerzen</b>		
IVA	13	3 (23,1)
PLA	13	1 (7,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.3b im Studienbericht [59]		

In der Studie VX15-770-123 traten unter der Behandlung mit Ivacaftor am häufigsten (bei mindestens drei Patienten) Husten, Husten mit Auswurf, Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF und Kopfschmerzen auf. Unter der Behandlung mit Placebo waren die Patienten am häufigsten (bei mindestens drei Patienten) von Vermehrter Auswurf, Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF, Infektion der oberen Atemwege und Erbrechen betroffen. Die beschriebenen UE traten in beiden Studienarmen bei nicht mehr als drei Patienten auf (siehe Tabelle 4-50).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da nur eine randomisierte klinische Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

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 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.*

Für die Studie VX15-770-123 sind aufgrund der kleinen Stichprobengröße Subgruppenanalysen nicht sinnvoll durchführbar. Entsprechend wurden im Statistischen Analyseplan keine Subgruppenanalysen a priori definiert und auch im Rahmen der Berichterstellung wurden keine Subgruppen post hoc analysiert.



**4.3.1.3.14 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

In Tabelle 4-51 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX15-770-123 numerisch aufgeführt.

Tabelle 4-51: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Studie VX15-770-123

Endpunkt	Parameter	IVA	PLA
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen	Anteil	0,0 %	0,0 %
<b>Morbidität</b>			
Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> über 8 Wochen	mittlere Änderung ± SD	-0,54 ± 1,60	-0,11 ± 0,88
Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,23 ± 0,39	0,09 ± 0,62
Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,16 ± 0,22	0,07 ± 0,37
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen	Anteil	61,5 %	46,2 %
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	Anteil	7,7 %	0,0 %
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen	mittlere Änderung ± SD [µg/g]	23,1 ± 37,9	-17,0 ± 55,4
Veränderung der IRT über 8 Wochen (DiaSorin Assay)	mittlere Änderung ± SD [ng/ml]	-402,2 ± 265,3	-78,4 ± 485,6
Veränderung der IRT über 8 Wochen (Cisbio Assay)	mittlere Änderung ± SD [ng/ml]	-24,15 ± 27,30	-2,85 ± 23,79
Veränderung der Lipase über 8 Wochen	mittlere Änderung ± SD [U/l]	24,15 ± 27,30	-2,05 ± 23,79

<b>Endpunkt</b>	<b>Parameter</b>	<b>IVA</b>	<b>PLA</b>
Veränderung der Amylase über 8 Wochen	mittlere Änderung ± SD [U/l]	-8,2 ± 12,7	7,2 ± 19,6
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>			
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen	Anteil	84,6 %	84,6 %
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen	Anteil	0,0 %	0,0 %
Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	0,0 %	0,0 %
Husten	Anteil	23,1 %	15,4 %
Husten mit Auswurf	Anteil	23,1 %	23,1 %
Rhinorrhoe	Anteil	7,7 %	15,4 %
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	Anteil	23,1 %	23,1 %
Infektion der oberen Atemwege	Anteil	7,7 %	23,1 %
Erbrechen	Anteil	7,7 %	23,1 %
Kopfschmerzen	Anteil	23,1 %	7,7 %
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]			

Die LCI<sub>2,5</sub>-Werte zeigten unter Behandlung mit Ivacaftor eine mittlere absolute Verbesserung um ca. -0,54, welche jedoch im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nicht statistisch signifikant ist. Hinsichtlich des BMI und des Körpergewicht z-Scores sowie für die fäkale Elastase-1 konnte unter Behandlung mit Ivacaftor ebenfalls eine Zunahme gezeigt werden.

Insgesamt trat unter Behandlung mit Ivacaftor bei ca. 61,5 % der Patienten und unter Behandlung mit Placebo bei ca. 46,2 % der Patienten mindestens eine Exazerbation auf. Schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen erforderlich machten, traten lediglich bei einem Kind unter Behandlung mit Ivacaftor auf.

Für die Messwerte der IRT zeigte sich unter 8-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor eine stärkere Verbesserung als unter Placebo. Gleiches gilt auch für die Lipase- und Amylase-Werte.

Bzgl. der Auftretenshäufigkeiten der häufigsten Nebenwirkungen zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse daher eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit.

## 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

Nicht relevant.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: 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 4-53: 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.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-54: 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 4-55: 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.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-56: 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	

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.13.*

Nicht relevant.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**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 4-57: 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.*

Nicht relevant.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-59: 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.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.13.***

Nicht relevant.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Dosisstrata
VX11-770-108	ja	ja	abgeschlossen	<b>Part A:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Follow-Up: ca. 13 Wochen <b>Part B:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen	Ivacaftor 50 mg oral q12h, Ivacaftor 75 mg oral q12h
VX11-770-109	nein	ja	abgeschlossen	<b>Arm A:</b> Behandlung: 84 Wochen Follow-Up: 1 Tag <b>Arm B:</b> Visite Tag 1 + OE ca. 24 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis in Studie VX11-770-108	Ivacaftor 50 mg oral q12h, Ivacaftor 75 mg oral q12h, Ivacaftor 150 mg oral q12h

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Dosisstrata
VX11-770-124	ja	ja	laufend <sup>a</sup>	<b>Part A:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Follow-Up: Follow-Up-Anruf 10 Tage nach Behandlungsende; OE innerhalb von 8 Wochen nach Behandlungsende <b>Part B:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen ± 7 Tage	Part A – Kohorte 1: Ivacaftor 50 mg oral q12h, Ivacaftor 75 mg oral q12h, Part B – Kohorte 5: Ivacaftor 50 mg oral q12h
VX11-770-126	ja	ja	laufend	ca. 128 Wochen (Ivacaftor-Arm) ca. 104 Wochen (Beobachtungs-Arm)	Ivacaftor 25 mg oral q12h Ivacaftor 50 mg oral q12h Ivacaftor 75 mg oral q12h
a: Die Studie ist laufend, es liegen jedoch Ergebnisse für die Kohorten 1 und 5 vor. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-60 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 4-60 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX11-770-124	andere Population
VX11-770-126	andere Population

#### **4.3.2.3.1.2 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.*

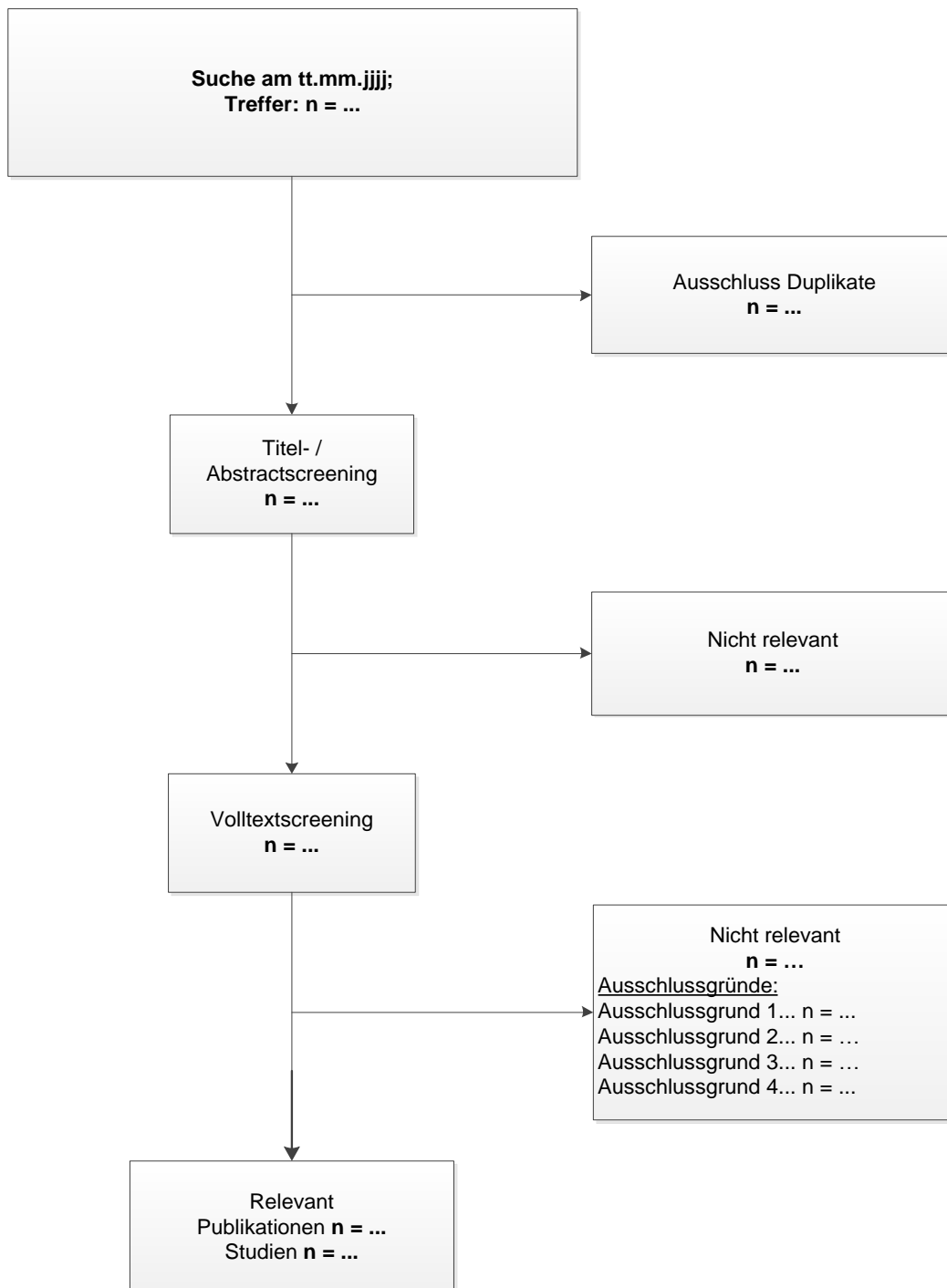


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

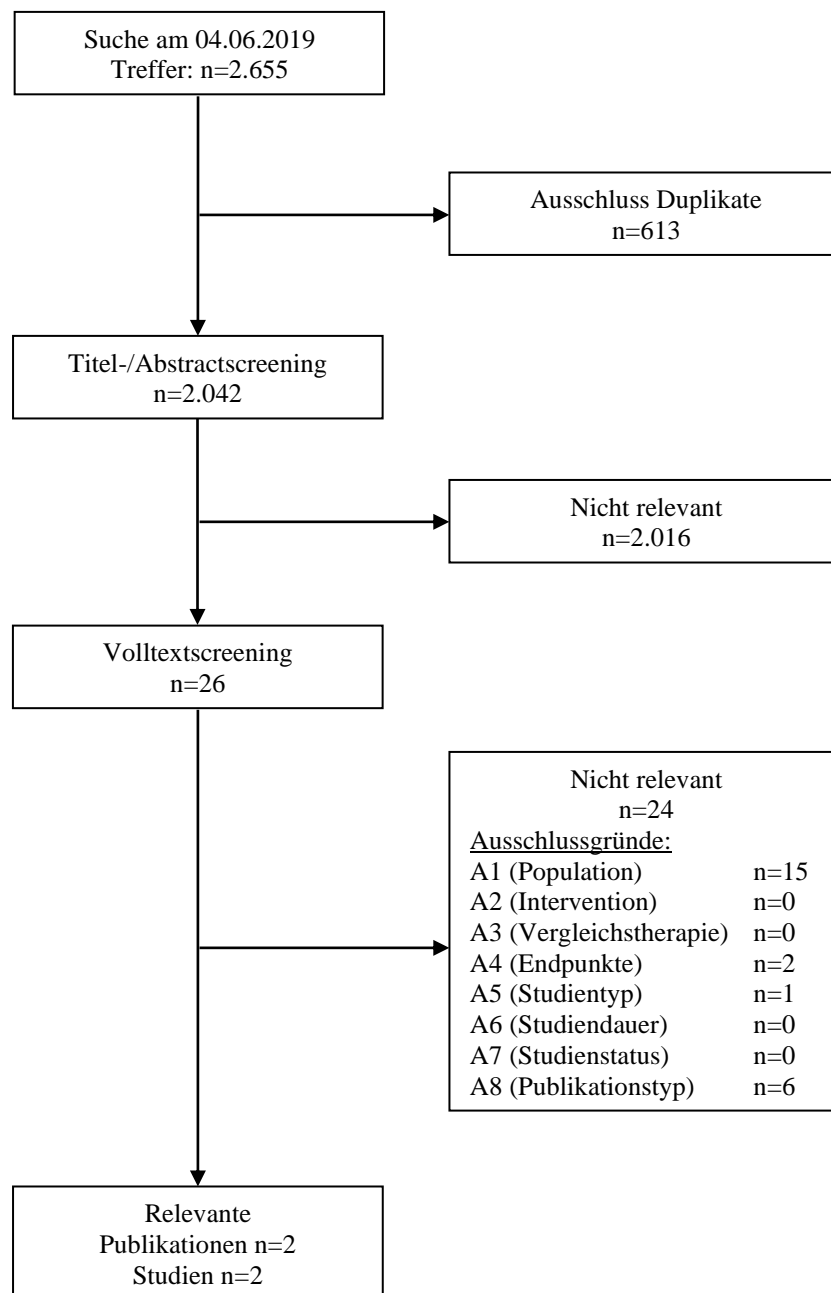


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

#### 4.3.2.3.1.3 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 4-6) 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 4-62: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
VX11-770-108	<b>ClinicalTrials.gov:</b> [NCT01705145 [63]] <b>EU-CTR:</b> [ID: 2012-000204-15 [64]]	ja	ja	abgeschlossen
VX11-770-109	<b>ClinicalTrials.gov:</b> [NCT01946412 [65]] <b>EU-CTR:</b> [ID: 2012-000386-20 [66]] <b>WHO:</b> [EUCTR2012-000386-20-GB [67]]	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 4-8 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

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.3 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 4-63: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend.						
<b>nicht-randomisierte, open-label Studien</b>						
VX11-770-108	ja	ja	nein	ja [68]	ja [63, 64, 69] <sup>d</sup>	ja [70]
VX11-770-109	nein	ja	nein	ja [71]	ja [65-67]	ja [72]



Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<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 Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: In der Studienregistersuche wurde die Studie VX11-770-108 im Register ICTRP nicht identifiziert. Da die Studie im vorliegenden Dossier eingeschlossen wird, wurde händisch nach der Studie gesucht und der Registereintrag hier als verfügbare Quelle ergänzt [69].</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

#### 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.*

##### 4.3.2.3.2.1 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 4-64: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX11-770-108	Phase 3, einarmig, offen, 2-phasige Studiendurchführung (Part A und B)	Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren	<b>Part A<sup>a</sup>:</b> Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) (n = 9) (zusätzlich zu BSC) <b>Part B:</b> Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) (n = 10) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) (n = 24) (Part B insgesamt: n = 34) (zusätzlich zu BSC)	<b>Part A<sup>a</sup>:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Follow-Up: ca. 13 Wochen <b>Part B:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen	15 Zentren in USA (n = 11), UK (n = 3), Kanada (n = 1)  01/2013 – 03/2014	<b>Part A<sup>a</sup>:</b> PK, Laborwerte, UE <b>Part B:</b> UE; Schweißchlorid, Gewicht, BMI, z-Scores (zu Gewicht, BMI), Exazerbationen, Spirometrie, Laborwerte (fäkale Elastase-1)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX11-770-109	Phase 3, zweiarmig, offen, Roll-Over (Folge)-Studie	Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren	<b>Arm A<sup>b</sup>:</b> Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) (n = 9) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) (n = 24) oder Ivacaftor 150 mg q12h (Alter ≥ 6 Jahre) <sup>c</sup>  (zusätzlich zu BSC) <b>Arm B<sup>b</sup>:</b> Beobachtungsarm, keine Intervention in Studie VX11-770- 109	<b>Arm A<sup>b</sup>:</b> Behandlung: 84 Wochen Follow-Up: 1 Tag  <b>Arm B<sup>b</sup>:</b> Visite Tag 1 + OE ca. 24 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis in Studie VX11-770-108	15 Zentren in USA (n = 11), UK (n = 3), Kanada (n = 1)  12/2013-12/2015	<b>Arm A<sup>b</sup>:</b> PK, PD, Schweißchlorid, Gewicht, Größe, BMI, z-Scores (zu Gewicht, BMI), Exazerbationen, Spirometrie, Laborwerte (fäkale Elastase-1), UE  <b>Arm B<sup>b</sup>:</b> SUE
<p>a: Der Part A der Studie VX11-770-108 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.                      b: In Arm B der Studie VX11-770-109 wurde kein Studienteilnehmer eingeschlossen, da es keine Patienten in der Studie VX11-770-108 gab, die die Kriterien für diesen Arm erfüllt haben. Für Arm B liegen demnach keine Daten für das Dossier vor.                      c: In diesem Dossier werden nur die Ergebnisse für 50 mg und 75 mg des Arm A präsentiert. Im Arm 150 mg wurde ein Teilnehmer erhoben. Dieser Teilnehmer hat aufgrund von Schluckbeschwerden und nach Ermessen des Prüfarztes sowie der Eltern die Studie vorzeitig beendet. Die Ergebnisse zur Dosierung von 150 mg werden aufgrund des deutschen Zulassungsstatus von Ivacaftor, der nur eine Zulassung von 50 mg und 75 mg für das vorliegende Kollektiv vorsieht, nicht dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Quelle: Studienberichte der Studie VX11-770-108 und der Studie VX11-770-109 [68, 71]</p>						

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Part B	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VX11-770-108	Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) (zusätzlich zu BSC)	Behandlungsdauer: 24 Wochen unter Beibehaltung der Vortherapie
VX11-770-109	Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) oder Ivacaftor 150 mg q12h (Alter ≥ 6 Jahre) <sup>a</sup> (zusätzlich zu BSC)	Behandlungsdauer: 84 Wochen unter Beibehaltung der Vortherapie
a: Die Ergebnisse zur Dosierung von 150 mg werden aufgrund des deutschen Zulassungsstatus von Ivacaftor, der nur eine Zulassung von 50 mg und 75 mg für das vorliegende Kollektiv vorsieht, nicht dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX11-770-108) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX11-770-108 (Part B)	IVA 50 mg N = 10	IVA 75 mg N = 24	Total N = 34
Geschlecht, n (%)			
männlich	6 (60,0)	22 (91,7)	28 (82,4)
weiblich	4 (40,0)	2 (8,3)	6 (17,6)
Alter (Jahre), n (%)			
2	7 (70,0)	2 (8,3)	9 (26,5)
3	3 (30,0)	8 (33,3)	11 (32,4)
4-5	0 (0,0)	14 (58,3)	14 (41,2)
BMI, MW ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	15,8 ± 0,7	16,1 ± 1,1	16,0 ± 1,0
BMI z-Score, MW ± SD	-0,2 ± 0,6	0,3 ± 0,8	0,1 ± 0,8
Körpergewicht, MW ± SD [kg]	12,5 ± 1,00	16,8 ± 1,80	15,5 ± 2,55
Körpergewicht z-Score, MW ± SD	-0,9 ± 0,4	0,1 ± 0,8	-0,2 ± 0,8
Abstammung, n (%)			
kaukasisch	10 (100,0)	24 (100,0)	34 (100,0)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)			
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
andere	9 (90,0)	24 (100,0)	33 (97,1)

<b>Studie VX11-770-108 (Part B)</b>	<b>IVA 50 mg N = 10</b>	<b>IVA 75 mg N = 24</b>	<b>Total N = 34</b>
Region, n (%)			
Nordamerika	9 (90,0)	17 (70,8)	26 (76,5)
Europa	1 (10,0)	7 (29,2)	8 (23,5)
FEV <sub>1</sub> %, MW ± SD (%)	91,6 ± 11,5	87,0 ± 17,8	87,7 ± 16,8
FEV <sub>1</sub> %, n (%)			
< 70 %	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (5,9)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	1 (10,0)	8 (33,3)	9 (26,5)
> 90 %	2 (20,0)	7 (29,2)	9 (26,5)
Unbekannt/nicht gemessen	7 (70,0)	7 (29,2)	14 (41,2)
Schweißchlorid, MW ± SD [mmol/l]	93,1 ± 15,0	99,6 ± 13,6	97,9 ± 14,0
Fäkale Elastase-1 [µg/g], n (%)			
< 200	5 (50,0)	21 (87,5)	26 (76,5)
≥ 200	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
unbekannt	5 (50,0)	2 (8,3)	7 (20,6)
Genotyp, n (%)			
G551D/DELF508	7 (70,0)	19 (79,2)	26 (76,5)
G551D/1471DELA	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
G551D/1717-1G>A	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
G551D/3905INST	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
G551D/394DELTT	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
G551D/G551D	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
G551D/R117H	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
S549N/DELF508	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
S549N/R553X	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: Tabelle 10-5 im Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68]			

Die Angaben in Tabelle 4-66 beziehen sich auf das Safety Set des Studienparts B. Alle patientenrelevanten Endpunkte werden ebenfalls für das Safety Set dargestellt. Da alle Patienten eine Studienmedikation erhielten, ist für die Studie das FAS und das Safety Set identisch.

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX11-770-109) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX11-770-109 (Arm A) <sup>b</sup>	IVA 50 mg N = 5	IVA 75 mg N = 27	IVA 150 mg <sup>a</sup> N = 1	Total N = 33
Alter [Jahre], n (%)				
2	3 (60,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	4 (12,1)
3	2 (40,0)	8 (29,6)	0 (0,0)	10 (30,3)
4	0 (0,0)	11 (40,7)	0 (0,0)	11 (33,3)
5	0 (0,0)	7 (25,9)	0 (0,0)	7 (21,2)
6	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (3,0)
Körpergröße, MW ± SD [cm]	88,62 ± 2,968	103,61 ± 6,161	123,50 ± -	101,95 ± 8,750
Körpergewicht, MW ± SD [kg]	12,78 ± 0,779	17,53 ± 2,003	23,70 ± -	16,99 ± 2,785
BMI, MW ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	16,274 ± 0,6322	16,286 ± 1,0676	15,540 ± -	16,262 ± 0,996 4
<p>a: In diesem Dossier werden nur die Ergebnisse für 50 mg und 75 mg des Arm A präsentiert. Im Arm 150 mg wurde ein Teilnehmer erhoben. Dieser Teilnehmer hat aufgrund von Schluckbeschwerden und nach Ermessen des Prüfarztes sowie der Eltern die Studie vorzeitig beendet. Die Ergebnisse zur Dosierung von 150 mg werden aufgrund des deutschen Zulassungsstatus von Ivacaftor, der nur eine Zulassung von 50 mg und 75 mg für das vorliegende Kollektiv vorsieht, nicht dargestellt. In Arm B wurde kein Studienteilnehmer erfasst. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX11-770-109 [71]</p>				

Die Angaben in Tabelle 4-67 beziehen sich auf das prä-spezifizierte Safety Set des Studienarms A. Alle patientenrelevanten Endpunkte werden ebenfalls für das Safety Set dargestellt.

*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.*

Es handelt sich bei der Studie VX11-770-108 (Studienpart B) um eine einarmige Studie mit 24 Wochen Behandlungsdauer. Das Ziel der Studie besteht in der Beschreibung der Behandlungseffekte für Kinder von 2 bis 5 Jahren mit CF, die eine Gating-Mutation im CFTR-Gen haben. Alle Kinder sind Kaukasier und trotz eines höheren Anteils von Studienpatienten aus Nordamerika gibt es keine Aspekte, die gegen eine sehr gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Bei der Studie VX11-770-109 handelt es sich um die Folgestudie zu VX11-770-108. Hier wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Studie VX11-770-108 mindestens eine Dosis der Studienmedikation des Studienparts B erhalten haben. Somit sind die Studien hinsichtlich ihrer Demographie, Patientencharakteristika und Behandlungsgruppen ausgeglichen.

In der Gesamtschau betrachtet wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien VX11-770-108 sowie VX11-770-109 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Alle eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung (siehe Tabelle 4-66). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten europäischen oder nordamerikanischen CF-Zentren. Ivacaftor wurde während der Studie zusätzlich zur medikamentösen und nicht-medikamentösen CF-Basistherapie verabreicht. Demzufolge ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.2.3.2 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 4-68: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
VX11-770-108	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
VX11-770-109	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Studie VX11-770-108

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline und dem Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase für die Studienpopulation prinzipiell nicht verzerrt sind.

#### Studie VX11-770-109

Studie VX11-770-109 ist die Folgestudie der Studie VX11-770-108. Da es sich auch bei dieser Studie um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen. Hervorzuheben ist auch hier, dass die Effektschätzer für den Vergleich von Baseline und Ende der Langzeitbehandlung für die Studienpopulation nicht verzerrt sind.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX11-770-108

Endpunkt	untersucht in Studie VX11-770-108 Part B
Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für alle (in Tabelle 4-69 aufgeführten) Endpunkte werden die Ergebnisse des Studienparts B (Part B) über 24 Wochen Behandlungsdauer berichtet; dies wird im Folgenden nicht immer erneut erwähnt.



Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX11-770-109

<b>Endpunkt</b>	<b>untersucht in Studie VX11-770-109 Arm A<sup>a</sup></b>
Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 84 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 84 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 84 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 84 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 84 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$ % in mindestens einem Studienarm) über 84 Wochen	ja
a: In diesem Dossier werden nur die Ergebnisse für 50 mg und 75 mg des Arm A präsentiert. Im Arm 150 mg wurde ein Teilnehmer erhoben. Die Daten werden aufgrund der Zulassung von Ivacaftor sowie auf Basis der Tatsache, dass dieser Teilnehmer aufgrund von Schluckbeschwerden und nach Ermessen des Prüfarztes sowie der Eltern die Studie vorzeitig beendet hat, nicht dargestellt. In Arm B wurde kein Studienteilnehmer erfasst. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für alle in Tabelle 4-70 aufgeführten Endpunkte werden die Ergebnisse des Studienarms A über 84 Wochen Behandlungsdauer berichtet. Zum Studienarm B wurden keine Daten erhoben; dies wird im Folgenden nicht erneut erwähnt.

#### 4.3.2.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-71: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	Anteil der Patienten, für die innerhalb der Studie bis Woche 24 ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.
VX11-770-109	Anteil der Patienten, für die innerhalb der Studie bis Woche 84 ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX11-770-108</b>		
<b>Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen</b>		
IVA 50 mg	10	0 (0,0)
IVA 75 mg	24	0 (0,0)
Total	34	0 (0,0)
<b>Studie VX11-770-109</b>		
<b>Anzahl der Todesfälle über 84 Wochen</b>		
IVA 50 mg	9	0 (0,0)
IVA 75 mg	24	0 (0,0)
Total	33	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.3.2.5 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].		

Sowohl über 24 Wochen als auch über 84 Wochen sind keine Todesfälle aufgetreten.

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 Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-73: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Die Messung der FEV<sub>1</sub> erfolgte zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 8, 16 und 24 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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <p>Sämtliche spirometrische Untersuchungen sollten jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden.</p> <p>Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte mittels tabellierter Normwerte, die von der Global Lung Initiative ermittelt wurden und unter folgendem Link abrufbar sind:  <a href="http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/spirometry-tools.aspx">http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/spirometry-tools.aspx</a></p> <p>Das Verhältnis des FEV<sub>1</sub> zu diesem Normwert wird als FEV<sub>1</sub>% bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline über 24 Wochen dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
VX11-770-109	<p>Die Messung der FEV<sub>1</sub> erfolgte zu Studienbeginn sowie zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 (± 7 Tage) sowie zum Ende der Behandlungsvisite und bei frühem Abbruch der Visite 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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Spirometrische Untersuchungen sollten vor der morgendlichen Dosis durchgeführt werden. Sämtliche spirometrische Untersuchungen sollten entweder vor der Bronchodilatation oder nach der Bronchodilatation erfasst werden.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline über 84 Wochen dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten sowie einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD (%)	N	MW ± SD (%)	N	MW ± SD 95%-KI, p-Wert (%)
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen</b>						
IVA 50 mg	3	91,60 ± 11,55	6	79,99 ± 24,34	3	-12,46 ± 30,12 [-87,27;62,35], 0,548
IVA 75 mg	17	87,05 ± 17,79	18	90,34 ± 21,99	17	4,30 ± 14,78 [-3,30;11,90], 0,248
Total	20	87,73 ± 16,83	24	87,75 ± 22,52	20	1,79 ± 17,81 [-6,55;10,12], 0,659

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD (%)	N	MW ± SD (%)	N	MW ± SD 95%-KI, p-Wert (%)
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 84 Wochen</b>						
IVA 50 mg	6	80,0 ± 24,3	8	82,7 ± 15,6	6	5,9 ± 22,1 [-13,1;24,8], 0,4371
IVA 75 mg	18	90,3 ± 22,0	15	97,3 ± 15,8	14	9,5 ± 17,2 [2,5;16,4], 0,0120
Total	24	87,8 ± 22,5	23	92,2 ± 16,9	20	8,4 ± 18,3 [1,7;15,1], 0,0170
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.3.4b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.3.4 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

Die mittlere Änderung des FEV<sub>1</sub>% über die 24 Wochen Behandlungsdauer ist mit insgesamt knapp 2 Prozentpunkten nicht statistisch signifikant (p = 0,66). Ebenfalls sind die Änderungen in den beiden Dosis-Strata nicht statistisch signifikant. Auch in dem Stratum der Kinder unter 14 kg Körpergewicht kann man bei der kleinen Stichprobengröße und bei fehlender Signifikanz keinesfalls eine Verschlechterung annehmen.

Die mittlere Änderung des FEV<sub>1</sub>% über die 84 Wochen Behandlungsdauer ist mit insgesamt ca. 8 Prozentpunkten statistisch signifikant (p = 0,0170). Die Ergebnisse der einzelnen Dosis-Strata waren im Wesentlichen konstant zwischen den Gruppen. Die Änderungen in den beiden Dosis-Strata sind für die Dosierung von 75 mg statistisch signifikant (p = 0,0120) und sprechen für eine Verbesserung der Lungenfunktion der Patienten.

Es muss zudem berücksichtigt werden, dass spirometrische Parameter – wie FEV<sub>1</sub> – bei Kindern im Altersbereich von 2 bis 5 Jahren fehleranfällig und nicht sehr gut reproduzierbar sind [73-75]. Spirometrie ist generell abhängig von der Mitarbeit des Patienten, was bei kleinen Kindern ein wesentliches zusätzliches Problem darstellt.

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 Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-75: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Score über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Der BMI wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des NCHS berechnet: <a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</a>.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnet sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die SD. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [37].</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des BMI z-Scores von Baseline über 24 Wochen dargestellt. Des Weiteren werden zur besseren Interpretation zusätzlich für den BMI die Werte zu Baseline und zu Woche 24 sowie die mittleren Änderungen aufgeführt. Die Interpretation erfolgt jedoch primär anhand des z-Scores.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
VX11-770-109	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Der BMI wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des NCHS berechnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des BMI z-Scores von Baseline über 84 Wochen dargestellt. Des Weiteren werden zur besseren Interpretation zusätzlich für den BMI die Werte zu Baseline und zu Woche 84 sowie die mittleren Änderungen aufgeführt. Die Interpretation erfolgt jedoch primär anhand des z-Scores.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores und des BMI über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD 95%-KI, p-Wert
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen</b>						
IVA 50 mg	10	-0,23 ± 0,57	9	0,19 ± 0,48	9	0,46 ± 0,46 [0,11;0,81], 0,017
IVA 75 mg	24	0,28 ± 0,84	23	0,63 ± 0,75	23	0,34 ± 0,42 [0,16;0,52], < 0,001
Total	34	0,13 ± 0,80	32	0,51 ± 0,71	32	0,37 ± 0,42 [0,22;0,52], < 0,0001
<b>Veränderung des BMI [kg/m<sup>2</sup>] über 24 Wochen</b>						
IVA 50 mg	10	15,79 ± 0,67	9	16,07 ± 0,55	9	0,33 ± 0,54 [-0,08;0,75], 0,102
IVA 75 mg	24	16,06 ± 1,15	23	16,40 ± 1,10	23	0,31 ± 0,55 [0,08;0,55], 0,012
Total	34	15,98 ± 1,03	32	16,30 ± 0,98	32	0,32 ± 0,54 [0,13;0,51], 0,002



Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD 95%-KI, p-Wert
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen</b>						
IVA 50 mg	9	0,19 ± 0,48	9	0,14 ± 0,58	9	-0,06 ± 0,86 [-0,36;0,25], 0,6541
IVA 75 mg	24	0,58 ± 0,77	19	0,50 ± 0,78	19	-0,08 ± 0,48 [-0,32;0,15], 0,4603
Total	33	0,48 ± 0,72	28	0,39 ± 0,73	28	-0,08 ± 0,61 [-0,31;0,15], 0,4988
<b>Veränderung des BMI [kg/m<sup>2</sup>] über 84 Wochen</b>						
IVA 50 mg	9	16,07 ± 0,55	9	15,58 ± 0,68	9	-0,49 ± 1,09 [-0,92;-0,05], 0,0330
IVA 75 mg	24	16,33 ± 1,12	19	16,32 ± 1,27	19	-0,01 ± 0,87 [-0,45;0,43], 0,9615
Total	33	16,26 ± 1,00	28	16,08 ± 1,15	28	-0,16 ± 0,95 [-0,52;0,19], 0,3526
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.2.7b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.2.1 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

Die mittlere Änderung des BMI z-Scores über die 24 Wochen Behandlung zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung sowohl im Gesamtkollektiv ( $p < 0,0001$ ) als auch in beiden Dosis-Strata. Dies bedeutet, dass alle Studienpatienten bzgl. des BMI eine Verbesserung in Hinblick auf den altersbezogenen Normwert des BMI erreichen. Dies bedeutet insgesamt eine bessere Prognose sowohl in Bezug auf die körperliche Entwicklung (Statur) der Kinder als auch in Bezug auf deren Lungenfunktion.

Die Ergebnisse der Langzeituntersuchung über 84 Wochen zeigen eine minimale Verschlechterung des BMI z-Scores, der jedoch für kein Dosis-Stratum statistisch signifikant ist.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.4 Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-77: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt.</p> <p>Der Körpergewicht z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des NCHS berechnet:</p> <p><a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</a>.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die SD. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [37].</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des Körpergewicht z-Scores von Baseline über 24 Wochen dargestellt. Des Weiteren werden zur besseren Interpretation zusätzlich für das Körpergewicht die Werte zu Baseline und zu Woche 24 sowie die mittleren Änderungen aufgeführt. Die Interpretation erfolgt jedoch primär anhand des z-Scores.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
VX11-770-109	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt.</p> <p>Der Körpergewicht z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des NCHS berechnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des Körpergewicht z-Scores von Baseline über 84 Wochen dargestellt. Des Weiteren werden zur besseren Interpretation zusätzlich für das Körpergewicht die Werte zu Baseline und zu Woche 84 sowie die mittleren Änderungen aufgeführt. Die Interpretation erfolgt jedoch primär anhand des z-Scores.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores und des Körpergewichts über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD 95%-KI, p-Wert
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen</b>						
IVA 50 mg	10	-0,86 ± 0,39	9	-0,65 ± 0,48	9	0,18 ± 0,32 [-0,06;0,43], 0,119
IVA 75 mg	24	0,13 ± 0,78	24	0,34 ± 0,77	24	0,21 ± 0,23 [0,11;0,31], < 0,001
Total	34	-0,16 ± 0,82	33	0,07 ± 0,83	33	0,20 ± 0,25 [0,11;0,29], < 0,0001
<b>Veränderung des Körpergewicht [kg] über 24 Wochen</b>						
IVA 50 mg	10	12,50 ± 1,00	9	13,51 ± 1,04	9	1,00 ± 0,42 [0,68;1,32], < 0,0001
IVA 75 mg	24	16,80 ± 1,80	24	18,30 ± 1,97	24	1,50 ± 0,55 [1,27;1,73], < 0,0001
Total	34	15,54 ± 2,55	33	16,99 ± 2,79	33	1,36 ± 0,56 [1,16;1,56], < 0,0001
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen</b>						
IVA 50 mg	9	-0,65 ± 0,48	9	-0,67 ± 0,79	9	-0,02 ± 0,58 [-0,57;0,52], 0,9284
IVA 75 mg	24	0,34 ± 0,77	19	0,40 ± 0,77	19	0,01 ± 0,47 [-0,23;0,24], 0,9640
Total	33	0,07 ± 0,83	28	0,05 ± 0,91	28	0,0 ± 0,50 [-0,20;0,20], 0,9736
<b>Veränderung des Körpergewicht [kg] über 84 Wochen</b>						
IVA 50 mg	9	13,5 ± 1,0	9	16,5 ± 1,6	9	3,0 ± 1,0 [2,1;3,9], 0,0002
IVA 75 mg	24	18,3 ± 2,0	19	22,6 ± 2,8	19	4,2 ± 1,7 [3,3;5,0], < 0,0001
Total	33	17,0 ± 2,8	28	20,7 ± 3,8	28	3,8 ± 1,6 [3,2;4,4], < 0,0001
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.2.7b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.2.1 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

Die Änderung des Körpergewicht z-Scores über die 24 Wochen Behandlung zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung sowohl im Gesamtkollektiv ( $p < 0,0001$ ) als auch Stratum der höheren Dosis (Patienten  $\geq 14$  kg Körpergewicht). Bei der kleinen Gruppe der Patienten der Kinder mit  $< 14$  kg Körpergewicht erreicht die Verbesserung keine statistische Signifikanz. Dies bedeutet, analog zu den zuvor dargestellten Ergebnissen zum BMI z-Score, dass alle Studienpatienten bzgl. des Körpergewichts eine Verbesserung in Hinblick auf den altersbezogenen Normwert des Körpergewichts erreichen. Damit haben die mit Ivacaftor behandelten Patienten insgesamt eine bessere Prognose sowohl in Bezug auf die körperliche Entwicklung (Statur) als auch in Bezug auf die Lungenfunktion.

Die Daten der Studie VX11-770-109 zeigen sowohl im Gesamtkollektiv ( $p < 0,0001$ ) als auch in den Strata der jeweiligen Dosis (Patienten  $\geq 14$  kg und  $< 14$  kg Körpergewicht) eine statistisch signifikante Zunahme des Körpergewichts (kg). Der Körpergewicht z-Score zeigte über 84 Wochen keine statistisch signifikante Verbesserung für das Gesamtkollektiv oder die jeweiligen Dosis-Strata.

Insgesamt betrachtet haben die mit Ivacaftor behandelten Patienten eine bessere Prognose sowohl in Bezug auf die körperliche Entwicklung (Statur) als auch in Bezug auf die Lungenfunktion.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.5 Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-79: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert (Definition 1):</p> <p>Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abfall des FEV<sub>1</sub>% um <math>\geq 10</math> % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)</li> <li>2. Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5</math> % Abfall gegenüber Baseline</li> <li>3. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>4. Hämoptyse</li> <li>5. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)</li> <li>6. Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>7. Gewichtsverlust um <math>\geq 5</math> % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>8. Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)</li> <li>9. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>10. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)</li> </ol> <p>Die Ergebnisse nach Definition 1 sind hier im Nutzendossier dargestellt.</p> <p>Eine alternative Definition der Exazerbation (Definition 2) war laut Studienprotokoll gegeben durch das Vorhandensein mindestens eines der obigen Kriterien 1 bis 4 oder mindestens zwei der obigen Kriterien 5 bis 10. Die Ergebnisse dieser „strengerer“ Definition sind hier nicht dargestellt, jedoch im Studienbericht enthalten. Gemäß vorheriger Bewertungen und früherer eingereicherter Dossiers, werden nur die Ergebnisse nach Definition 1 im vorliegenden Nutzendossiers dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Raten der Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation</li> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt</li> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i. v. Antibiotikagabe</li> </ul> <p>dargestellt sowie die jeweiligen Ereignisraten (standardisiert auf das Zeitintervall von 24 Wochen).</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
VX11-770-109	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert (Definition 1):</p> <p>Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abfall des FEV<sub>1</sub>% um <math>\geq 10</math> % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)</li> <li>2. Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5</math> % Abfall gegenüber Baseline</li> <li>3. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>4. Hämoptyse</li> <li>5. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)</li> <li>6. Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>7. Gewichtsverlust um <math>\geq 5</math> % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>8. Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)</li> <li>9. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>10. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)</li> </ol> <p>Die Ergebnisse nach Definition 1 sind hier im Nutzendossier dargestellt.</p> <p>Eine alternative Definition der Exazerbation (Definition 2) war laut Studienprotokoll gegeben durch das Vorhandensein mindestens eines der obigen Kriterien 1 bis 4 oder mindestens zwei der obigen Kriterien 5 bis 10. Die Ergebnisse dieser „strengeren“ Definition sind hier nicht dargestellt, jedoch im Studienbericht enthalten. Gemäß vorheriger Bewertungen und früherer eingereicherter Dossiers, werden nur die Ergebnisse nach Definition 1 im vorliegenden Nutzendossiers dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Raten der Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation</li> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt</li> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i. v. Antibiotikagabe</li> </ul> <p>dargestellt sowie die jeweiligen Ereignisraten (standardisiert auf das Zeitintervall von 84 Wochen).</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Studiendauer (in Tagen)	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	Anzahl Ereignisse N (Ereignisrate pro 24 Wochen bzw. 84 Wochen)
<b>Studie VX11-770-108</b>				
<b>Jegliche pulmonale Exazerbation innerhalb 24 Wochen</b>				
IVA 50 mg	10	1.564	2 (20,0)	5 (0,54)
IVA 75 mg	24	4.067	13 (54,2)	30 (1,24)
Total	34	5.631	15 (44,1)	35 (1,04)
<b>Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb 24 Wochen</b>				
IVA 50 mg	10	1.564	1 (10,0)	2 (0,21)
IVA 75 mg	24	4.067	1 (4,2)	2 (0,08)
Total	34	5.631	2 (5,9)	4 (0,12)
<b>i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation innerhalb 24 Wochen</b>				
IVA 50 mg	10	1.564	1 (10,0)	3 (0,32)
IVA 75 mg	24	4.067	1 (4,2)	2 (0,08)
Total	34	5.631	2 (5,9)	5 (0,15)
<b>Studie VX11-770-109</b>				
<b>Jegliche pulmonale Exazerbation innerhalb 84 Wochen</b>				
IVA 50 mg	9	5.720	5 (55,56)	17 (1,75)
IVA 75 mg	24	13.873	8 (33,33)	23 (0,97)
Total	33	19.593	13 (39,39)	40 (1,20)
<b>Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb 84 Wochen</b>				
IVA 50 mg	9	5.720	4 (44,44)	5 (0,51)
IVA 75 mg	24	13.873	2 (8,33)	4 (0,17)
Total	33	19.593	6 (18,18)	9 (0,27)
<b>i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation innerhalb 84 Wochen</b>				
IVA 50 mg	9	5.720	3 (33,33)	5 (0,51)
IVA 75 mg	24	13.873	3 (12,50)	5 (0,21)
Total	33	19.593	6 (18,18)	10 (0,30)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 14.2.4.1b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.4.1 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].				



Insgesamt trat auch unter Behandlung mit Ivacaftor über 24 Wochen bei 44 % aller Kinder mindestens eine Exazerbation (nach Definition 1) auf. Dies weist auch nochmals auf die Schwere der Betroffenheit bei CF bereits in diesen ersten Lebensjahren hin. Vergleichsdaten zu Kindern mit CF und Gating-Mutationen im CFTR-Gen liegen für diese Altersgruppe nicht vor, sodass eine Vergleichsmöglichkeit fehlt, wie die Exazerbationshäufigkeit unter Behandlung mit BSC ausfallen würde. Deutlich geringer (mit ca. 6 % aller Studienteilnehmer) fallen die Anteile der Kinder mit krankenhauseinweisungspflichtiger Exazerbation bzw. einer Exazerbation, die mit i. v.-Antibiotika behandelt werden müssen, aus. Diese Ereigniskategorien beschreiben jedoch auch deutlich schwerere Ereignisse, wobei sich aber zeigt, dass die Patienten, die davon überhaupt betroffen sind, über 24 Wochen sogar mehr als einmal eine solche Exazerbation erlitten haben.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie VX11-770-109 zeigen, dass die Exazerbationsraten über einen längeren Zeitraum (84 Wochen) vergleichbar sind mit den Exazerbationsraten der Studie VX11-770-108 (44 % aller Kinder mit Exazerbation) und sogar geringfügig kleiner waren (40 % aller Kinder mit Exazerbation). Der längere Expositionszeitraum führte somit nicht zu einer erhöhten Exazerbationsrate.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Ereignisse stark von der Verwendung der jeweiligen Definition einer Exazerbation abhängen. Laut der „strengeren“ Definition (Definition 2 siehe Operationalisierung oben) hatten insgesamt nur fünf Patienten mindestens eine Exazerbation, keine davon machte eine Hospitalisierung oder eine i. v. Behandlung mit Antibiotika notwendig.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.6 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-81: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert: Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abfall des FEV<sub>1</sub>% um <math>\geq 10</math> % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)</li> <li>2. Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5</math> % Abfall gegenüber Baseline</li> <li>3. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>4. Hämoptyse</li> <li>5. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)</li> <li>6. Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>7. Gewichtsverlust um <math>\geq 5</math> % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>8. Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)</li> <li>9. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>10. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)</li> </ol> <p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Raten der Patienten ohne Ereignis pro Zeitintervall (0-5 Tage, 16-56 Tage, 57-112 Tage, 113-168 Tage) mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation</li> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt</li> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i. v. Antibiotikagabe</li> </ul> <p>dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>

Studie	Operationalisierung
VX11-770-109	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert: Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abfall des FEV<sub>1</sub>% um <math>\geq 10</math> % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)</li> <li>2. Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5</math> % Abfall gegenüber Baseline</li> <li>3. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>4. Hämoptyse</li> <li>5. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)</li> <li>6. Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>7. Gewichtsverlust um <math>\geq 5</math> % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>8. Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)</li> <li>9. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>10. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)</li> </ol> <p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Raten der Patienten ohne Ereignis pro Zeitintervall (0-15 Tage, 16-56 Tage, 57-112 Tage, 113-168 Tage, 169 bis 336 Tage, 337 bis 420 Tage, 421 bis 504 Tage, 505 bis 588 Tage, &gt; 588 Tage) mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation</li> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt</li> <li>• mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i. v. Antibiotikagabe</li> </ul> <p>dargestellt. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Zeitintervall	Anzahl Patienten mit Ereignis N	Anzahl zensierter Patienten N	Anteil Patienten ohne Ereignis % [95%-KI]
<b>Studie VX11-770-108</b>				
<b>Zeit bis zu jeglicher pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>				
IVA 50 mg (n = 10)	Tag 0 bis 15	1	0	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 16 bis 56	0	1	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 57 bis 112	1	0	0,788 [0,381;0,943]
	Tag 113 bis 168	0	2	0,788 [0,381;0,943]
IVA 75 mg (n = 24)	Tag 0 bis 15	0	0	1,000 [k. A.]
	Tag 16 bis 56	5	0	0,792 [0,570;0,908]
	Tag 57 bis 112	6	0	0,542 [0,327;0,714]
	Tag 113 bis 168	2	3	0,447 [0,243;0,633]
Total (n = 34)	Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]
	Tag 16 bis 56	5	1	0,821 [0,645;0,915]
	Tag 57 bis 112	7	0	0,608 [0,423;0,751]
	Tag 113 bis 168	2	5	0,539 [0,354;0,692]
<b>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>				
IVA 50 mg (n = 10)	Tag 0 bis 15	1	0	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 16 bis 56	0	1	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 113 bis 168	0	2	0,900 [0,473;0,985]
IVA 75 mg (n = 24)	Tag 0 bis 15	0	0	1,000 [k. A.]
	Tag 16 bis 56	0	0	1,000 [k. A.]
	Tag 57 bis 112	1	0	0,958 [0,739;0,994]
	Tag 113 bis 168	0	5	0,958 [0,739;0,994]
Total (n = 34)	Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]
	Tag 16 bis 56	0	1	0,971 [0,809;0,996]
	Tag 57 bis 112	1	0	0,940 [0,782;0,985]
	Tag 113 bis 168	0	7	0,940 [0,782;0,985]

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

Stratum	Zeitintervall	Anzahl Patienten mit Ereignis N	Anzahl zensierter Patienten N	Anteil Patienten ohne Ereignis % [95%-KI]
<b>Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>				
IVA 50 mg (n = 10)	Tag 0 bis 15	1	0	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 16 bis 56	0	1	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 113 bis 168	0	2	0,900 [0,473;0,985]
IVA 75 mg (n = 24)	Tag 0 bis 15	0	0	1,000 [k. A.]
	Tag 16 bis 56	0	0	1,000 [k. A.]
	Tag 57 bis 112	1	0	0,958 [0,739;0,994]
	Tag 113 bis 168	0	5	0,958 [0,739;0,994]
Total (n = 34)	Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]
	Tag 16 bis 56	0	1	0,971 [0,809;0,996]
	Tag 57 bis 112	1	0	0,940 [0,782;0,985]
	Tag 113 bis 168	0	7	0,940 [0,782;0,985]
<b>Studie VX11-770-109</b>				
<b>Zeit bis zu jeglicher pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen</b>				
IVA 50 mg (n = 9)	Tag 0 bis 15	1	0	0,889 [0,433;0,984]
	Tag 16 bis 56	3	0	0,556 [0,204;0,805]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,556 [0,204;0,805]
	Tag 113 bis 168	0	0	0,556 [0,204;0,805]
	Tag 169 bis 336	0	0	0,556 [0,204;0,805]
	Tag 337 bis 420	0	0	0,556 [0,204;0,805]
	Tag 421 bis 504	1	0	0,444 [0,136;0,719]
	Tag 505 bis 588	0	1	0,444 [0,136;0,719]
	Tag > 588	0	3	k. A.
IVA 75 mg (n = 24)	Tag 0 bis 15	2	0	0,917 [0,706;0,978]
	Tag 16 bis 56	1	1	0,874 [0,658;0,958]
	Tag 57 bis 112	1	0	0,830 [0,609;0,933]
	Tag 113 bis 168	1	0	0,787 [0,561;0,905]
	Tag 169 bis 336	1	0	0,743 [0,515;0,876]
	Tag 337 bis 420	1	0	0,699 [0,470;0,844]
	Tag 421 bis 504	1	1	0,654 [0,425;0,810]
	Tag 505 bis 588	0	2	0,654 [0,425;0,810]
	Tag > 588	0	12	k. A.
Total (n = 33)	Tag 0 bis 15	3	0	0,909 [0,744;0,970]
	Tag 16 bis 56	4	1	0,786 [0,602;0,892]
	Tag 57 bis 112	1	0	0,754 [0,568;0,869]
	Tag 113 bis 168	1	0	0,723 [0,535;0,845]
	Tag 169 bis 336	1	0	0,692 [0,502;0,821]
	Tag 337 bis 420	1	0	0,660 [0,470;0,795]
	Tag 421 bis 504	2	1	0,596 [0,407;0,742]
	Tag 505 bis 588	0	3	0,596 [0,407;0,742]
	Tag > 588	0	15	k. A.

Stratum	Zeitintervall	Anzahl Patienten mit Ereignis N	Anzahl zensierter Patienten N	Anteil Patienten ohne Ereignis % [95%-KI]
<b>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen</b>				
IVA 50 mg (n = 9)	Tag 0 bis 15	1	0	0,889 [0,433;0,984]
	Tag 16 bis 56	0	0	0,889 [0,433;0,984]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,889 [0,433;0,984]
	Tag 113 bis 168	1	0	0,778 [0,365;0,939]
	Tag 169 bis 336	0	0	0,778 [0,365;0,939]
	Tag 337 bis 420	1	0	0,667 [0,282;0,878]
	Tag 421 bis 504	1	0	0,556 [0,204;0,805]
	Tag 505 bis 588	0	1	0,556 [0,204;0,805]
	Tag > 588	0	4	k. A.
IVA 75 mg (n = 24)	Tag 0 bis 15	0	0	1,000 [k. A.]
	Tag 16 bis 56	1	1	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 113 bis 168	0	0	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 169 bis 336	0	0	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 337 bis 420	0	0	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 421 bis 504	1	1	0,913 [0,694;0,978]
	Tag 505 bis 588	0	2	0,913 [0,694;0,978]
	Tag > 588	0	18	k. A.
Total (n = 33)	Tag 0 bis 15	1	0	0,970 [0,804;0,996]
	Tag 16 bis 56	1	1	0,939 [0,777;0,984]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,939 [0,777;0,984]
	Tag 113 bis 168	1	0	0,908 [0,740;0,969]
	Tag 169 bis 336	0	0	0,908 [0,740;0,969]
	Tag 337 bis 420	1	0	0,876 [0,703;0,952]
	Tag 421 bis 504	2	1	0,813 [0,629;0,911]
	Tag 505 bis 588	0	3	0,813 [0,629;0,911]
	Tag > 588	0	22	k. A.

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

Stratum	Zeitintervall	Anzahl Patienten mit Ereignis N	Anzahl zensierter Patienten N	Anteil Patienten ohne Ereignis % [95%-KI]
<b>Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen</b>				
IVA 50 mg (n = 9)	Tag 0 bis 15	1	0	0,889 [0,433;0,984]
	Tag 16 bis 56	0	0	0,889 [0,433;0,984]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,889 [0,433;0,984]
	Tag 113 bis 168	1	0	0,778 [0,365;0,939]
	Tag 169 bis 336	0	0	0,778 [0,365;0,939]
	Tag 337 bis 420	1	0	0,667 [0,282;0,878]
	Tag 421 bis 504	0	0	0,667 [0,282;0,878]
	Tag 505 bis 588	0	1	0,667 [0,282;0,878]
Tag > 588	0	5	k. A.	
IVA 75 mg (n = 24)	Tag 0 bis 15	0	0	1,000 [k. A.]
	Tag 16 bis 56	1	1	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 113 bis 168	0	0	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 169 bis 336	0	0	0,957 [0,734;0,994]
	Tag 337 bis 420	1	0	0,914 [0,698;0,978]
	Tag 421 bis 504	1	1	0,869 [0,647;0,956]
	Tag 505 bis 588	0	2	0,869 [0,647;0,956]
Tag > 588	0	17	k. A.	
Total (n = 33)	Tag 0 bis 15	1	0	0,970 [0,804;0,996]
	Tag 16 bis 56	1	1	0,939 [0,777;0,984]
	Tag 57 bis 112	0	0	0,939 [0,777;0,984]
	Tag 113 bis 168	1	0	0,908 [0,740;0,969]
	Tag 169 bis 336	0	0	0,908 [0,740;0,969]
	Tag 337 bis 420	2	0	0,845 [0,667;0,932]
	Tag 421 bis 504	1	1	0,813 [0,630;0,911]
	Tag 505 bis 588	0	3	0,813 [0,630;0,911]
Tag > 588	0	22	k. A.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 14.2.4.5b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.4.5 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].				

Zur zeitlichen Verteilung der Exazerbationen lässt sich bei der kleinen Stichprobe relativ wenig erkennen. Es zeigt sich, dass die aufgetretenen Exazerbationen nicht alle unmittelbar am Studienanfang, sondern relativ gleichverteilt über die beschriebenen Beobachtungsintervalle auftraten. Insgesamt fehlt zu einer weitergehenden Interpretation des Behandlungseffektes durch Ivacaftor hier jedoch eine Vergleichsgruppe. Dies trifft sowohl auf die Studie VX11-770-108 als auch auf die Studie VX11-770-109 zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.7 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-83: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 8, 16 und 24 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct<sup>®</sup>, Wescor Inc., Logan, UT, USA). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chlorid-Bestimmungen 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>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß von Baseline über 24 Wochen dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des Safety Set mit validen Messwerten der Chloridkonzentration im Schweiß.</p>
VX11-770-109	<p>Es erfolgte eine kontinuierliche Sammlung (von Tag 1 bis zum Ende der Studienteilnahme) von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct<sup>®</sup>, Wescor Inc., Logan, UT, USA). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chlorid-Bestimmungen 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>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß von Baseline über 84 Wochen dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des Safety Set mit validen Messwerten der Chloridkonzentration im Schweiß.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.



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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set (nur Patienten mit validen Messwerten)

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [95%-KI], p-Wert [mmol/l]
<b>VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen</b>						
IVA 50 mg	8	93,13 ± 15,04	8	47,81 ± 23,31	7	-47,07 ± 24,26 [-69,50; -24,64], 0,002
IVA 75 mg	22	99,61 ± 13,55	20	55,23 ± 23,85	18	-46,78 ± 27,58 [-60,50; -33,06], < 0,0001
Total	30	97,88 ± 14,00	28	53,11 ± 23,51	25	-46,86 ± 26,19 [-57,67; -36,05], < 0,0001
<b>VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen</b>						
IVA 50 mg	8	47,8 ± 23,3	7	48,0 ± 29,2	7	-2,4 ± 44,2 [-34,5; 29,6], 0,8436
IVA 75 mg	23	52,9 ± 23,1	16	42,7 ± 20,7	16	-11,2 ± 25,4 [-21,5; -0,8], 0,0363
Total	31	51,6 ± 22,9	23	44,3 ± 23,1	23	-8,5 ± 31,5 [-18,9; 1,8], 0,1012
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.1.7b im Studienbericht der Studie VX11-70-108 sowie Tabelle 14.2.1.1 im Studienbericht der Studie VX11-770-109						

Die Chloridkonzentration im Schweiß gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität und stellt einen diagnostisch relevanten Parameter dar. Chloridkonzentrationen im Schweiß von < 30 mmol/l gelten als physiologisch; ein Wert von 60 mmol/l stellt den diagnostischen Schwellenwert für pathologische Chloridkonzentration im Schweiß in der Altersgruppe dar [76].

Die Änderung der Konzentration des Chlorids im Schweiß zeigt sowohl in jedem der beiden Dosis-Strata der Studie VX11-770-108 als auch im Gesamtstudienkollektiv eine statistisch signifikante Verbesserung um knapp 50 mmol/l. Damit ist deutlich gezeigt, dass Ivacaftor in den beiden Dosierungen ursächlich wirkt. Dies kann mit ausreichender Sicherheit behauptet werden, da in allen RCT mit Ivacaftor unter alleiniger BSC niemals statistisch signifikante oder überhaupt numerisch auffällige Senkungen der Chloridkonzentration im Schweiß bei CF-Patienten mit Gating-Mutationen im CFTR-Gen beobachtet wurden. Insofern ist dieses Ergebnis mit seinem deutlichen Effekt ein starkes Indiz für die Wirksamkeit von Ivacaftor in der Formulierung (Granulat) und Dosierung entsprechend der Indikation.

Die Ergebnisse der Studie VX11-770-109 verdeutlichen, dass die positiven Effekte von Ivacaftor auf die Chloridkonzentration im Schweiß, die in der Studie VX11-770-108 beobachtet wurde, auch über eine längere Behandlungsdauer von insgesamt 108 (24 + 84) Wochen stabil gehalten werden konnte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.8 Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-85: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Zu Studienbeginn sowie zu Woche 8, 16 und 24 erfolgte die Sammlung von Stuhlproben zu Bestimmung des fäkalen Elastase-1 Werts. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.</p> <p>Die fäkale Elastase-1 wird in <math>\mu\text{g/g}</math> gemessen. Werte von <math>&lt; 50 \mu\text{g/g}</math> bei Patienten mit CF zeigen eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte <math>&gt; 200 \mu\text{g/g}</math> gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [49, 50]. Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert desto ausgeprägter die Einschränkung.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte von Baseline über 24 Wochen dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des Safety Set mit validen Messwerten der fäkalen Elastase.</p>
VX11-770-109	<p>Zu Studienbeginn (Tag 1) sowie zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 erfolgte die Sammlung von Stuhlproben zu Bestimmung des fäkalen Elastase-1 Werts. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.</p> <p>Die fäkale Elastase-1 wird in <math>\mu\text{g/g}</math> gemessen. Werte von <math>&lt; 50 \mu\text{g/g}</math> bei Patienten mit CF zeigen eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte <math>&gt; 200 \mu\text{g/g}</math> gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [49, 50]. Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert desto ausgeprägter die Einschränkung.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte von Baseline über 84 Wochen dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des Safety Set mit validen Messwerten der fäkalen Elastase.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set (nur Patienten mit validen Messwerten)

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung <sup>a</sup> zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD [µg/g]	N	MW ± SD [µg/g]	N	MW ± SD [µg/g]
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen</b>						
IVA 50 mg	5	7,5 ± 0,00	8	108,4 ± 153,19	5	127,9 ± 191,84
IVA 75 mg	22	32,7 ± 105,08	23	124,7 ± 151,19	22	93,5 ± 128,28
Total	27	28,0 ± 94,96	31	120,5 ± 149,30	27	99,8 ± 138,35
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 84 Wochen</b>						
IVA 50 mg	9	98,4 ± 146,4	7	258,3 ± 204,8	7	135,4 ± 224,4
IVA 75 mg	23	124,7 ± 151,2	13	151,8 ± 175,4	13	14,4 ± 172,7
Total	32	117,3 ± 148,0	20	189,1 ± 188,1	20	56,8 ± 195,6 <sup>a</sup>
<p>a: KIs und p-Werte sind im Studienbericht nicht angegeben mit Ausnahme der Ergebnisse der gepoolten Dosierung für Studie VX11-770-109. Hierfür liegt das 95 %-KI sowie der p-Wert vor: [-22,2; 135,8]; 0,1478 (Total).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Tabelle 14.2.7b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.7 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].</p>						

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt. Der Wert der fäkalen Elastase-1 zeigt den Grad der Pankreasinsuffizienz an (je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung). Werte von < 50 µg/g zeigen bei Patienten mit CF eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte > 200 µg/g gelten als hinweisend auf eine Pankreassuffizienz [49, 50].

Die bei Baseline gemessenen Werte deuten auf eine schwere Pankreasinsuffizienz bei den Patienten mit Gating-Mutationen in der Studie VX11-770-108 hin. Da unter Behandlung mit Ivacaftor in den beiden Dosis-Strata und auch im Gesamtstudienkollektiv Verbesserungen im Mittel um die 100 µg/g erreicht wurden, spricht dies ebenfalls für die kausale Wirksamkeit von Ivacaftor in diesem Patientenkollektiv. Es ist hierbei jedoch zu beachten, dass wegen der fehlenden Vergleichsgruppe zeitliche Trends in den ersten Lebensjahren nicht vom (vermeintlichen) Behandlungseffekt unterschieden werden können. Die gezeigten sehr positiven Ergebnisse sind zwar entsprechend dem Studiencharakter mit Einschränkung zu interpretieren, aber üblicherweise kehrt einmal verlorene Pankreasfunktion nicht wieder. Somit sprechen die Ergebnisse für eine offenbare Reversibilität bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch diesen im Krankheitsverlauf frühzeitigen Einsatz, was hinsichtlich der Langzeitperspektive für die Patienten ein ganz entscheidendes Ergebnis ist. Diese Verbesserung der fäkalen Elastase-1, welche in der Studie VX11-770-108 anhand der Ergebnisse gezeigt wurde, blieb in der Studie VX11-770-109 erhalten. Die durchschnittliche Konzentration der fäkalen Elastase-1 ist hier höher als die der Studie VX11-770-108. Die Langzeitdaten der Studie VX11-770-109 unterstützen somit die Ergebnisse der Studie VX11-770-108.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-87: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung.</p> <p>Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
VX11-770-109	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studie bis Woche 84 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung.</p> <p>Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX11-770-108</b>		
<b>Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen</b>		
IVA 50 mg	10	10 (100,0)
IVA 75 mg	24	23 (95,8)
Total	34	33 (97,1)
<b>Studie VX11-770-109</b>		
<b>Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen</b>		
IVA 50 mg	9	9 (100,0)
IVA 75 mg	24	24 (100,0)
Total	33	33 (100,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.3.1.6 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].		

Über 24 Wochen Behandlungsdauer trat bei fast allen Patienten mindestens ein UE auf. Bei diesen Ereignissen ist es jedoch unklar, wie die Zuordnung zur Ivacaftor-Behandlung erfolgen kann, da gleichzeitig BSC weitergeführt wird und außerdem durch die Symptome der CF selbst Ereignisse auftreten, die im Rahmen einer Studie als UE gemeldet werden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für ein Drittel ( $n = 11$ ) der Patienten vom behandelnden Arzt dokumentiert (50 mg:  $n = 3$ , 75 mg:  $n = 8$ ). Lediglich für zwei Patienten im 50 mg Dosis-Stratum sind schwere Ereignisse („severe“) dokumentiert. Zudem wird im folgenden Abschnitt ersichtlich, dass nur wenige Patienten SUE hatten (Abschnitt 4.3.2.3.3.10).

Auch in der Langzeitstudie VX11-770-109 trat bei allen Patienten mindestens ein UE auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde auch für ungefähr ein Drittel ( $n = 9$ ) der Patienten vom behandelnden Arzt dokumentiert (50 mg:  $n = 3$ , 75 mg:  $n = 6$ ).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



#### 4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-89: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein SUE im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts (Ausnahme: geplante Hospitalisierung)</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)</li> </ul> <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt, sondern unter dem eigenen Endpunkt zur Mortalität aufgeführt.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>

Studie	Operationalisierung
VX11-770-109	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein SUE im Rahmen der Studie bis Woche 84 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts (Ausnahme: geplante Hospitalisierung)</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)</li> </ul> <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt, sondern unter dem eigenen Endpunkt zur Mortalität aufgeführt.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX11-770-108</b>		
<b>Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen</b>		
IVA 50 mg	10	3 (30,0)
IVA 75 mg	24	3 (12,5)
Total	34	6 (17,6)
<b>Studie VX11-770-109</b>		
<b>Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 84 Wochen</b>		
IVA 50 mg	9	6 (66,7)
IVA 75 mg	24	5 (20,8)
Total	33	11 (33,3)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.3.1.1 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].		

Insgesamt hatten ca. 18 % der Patienten im Laufe von 24 Wochen Behandlung (mindestens) ein SUE. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms der Studie dieser Ereignisse kann dieses Resultat nicht weiter interpretiert werden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde vom behandelnden Arzt nur für einen Patienten dokumentiert (im 50 mg Dosis-Stratum).

Bei der Langezeitstudie trat bei 33,3 % der Patienten im Laufe von 84 Wochen Behandlung (mindestens) ein SUE auf. Auch hier kann aufgrund des fehlenden Vergleichsarms der Studie dieser Ereignisse das Resultat nicht weiter interpretiert werden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde vom behandelnden Arzt nur für zwei Patienten dokumentiert (im 50 mg Dosis-Stratum).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – 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 4-91: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE mit anschließendem Therapieabbruch bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung.</p> <p>Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
VX11-770-109	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE mit anschließendem Therapieabbruch bis Woche 84 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung.</p> <p>Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen bzw. 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX11-770-108</b>		
<b>Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten</b>		
IVA 50 mg	10	1 (10,0)
IVA 75 mg	24	0 (0,0)
Total	34	1 (2,9)
<b>Studie VX11-770-109</b>		
<b>Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten</b>		
IVA 50 mg	9	0 (0,0)
IVA 75 mg	24	1 (4,2)
Total	33	1 (3,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.3.1.1 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].		

In der Studie VX11-770-108 hatte insgesamt nur ein Patient ein UE, das zum vollständigen Therapieabbruch geführt hat. Ohne dieses Resultat hier weiter interpretieren zu können (fehlende Vergleichsgruppe in der Studie), ist dies doch eine sehr geringe Anzahl und kann auch zusätzlich zur Interpretation des Schweregrads der im vorhergehenden Abschnitt dargestellten SUE herangezogen werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.10).

Auch in der Langzeitstudie VX11-770-109 hatte nur ein Patient ein UE, das zum vollständigen Therapieabbruch geführt hat. Die Daten unterstützen somit die Ergebnisse der Studie VX11-770-108. Auch bei einer längeren Behandlung mit Ivacaftor bricht nur eine sehr geringe Anzahl an Personen die Therapie ab. Auch dieses Ergebnis kann somit zur Interpretation des Schweregrades der im vorhergehenden Abschnitt dargestellten SUE herangezogen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen – 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 4-93: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$  in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE des häufigsten PT nach MedDRA, Version 15.1, im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung.</p> <p>Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt werden diejenigen PT, deren Ereignisrate in mindestens einem Dosierungs-Stratum 15 % oder mehr beträgt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
VX11-770-109	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE des häufigsten PT nach MedDRA, Version 15.1, im Rahmen der Studie bis Woche 84 gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung.</p> <p>Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.</p> <p>Dargestellt werden diejenigen PT, deren Ereignisrate in mindestens einem Dosierungs-Stratum 15 % oder mehr beträgt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für beide Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

*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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht-randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$  in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Studie VX11-770-108</b>		
<b>Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen</b>		
<b>Husten</b>		
IVA 50 mg	10	4 (40,0)
IVA 75 mg	24	15 (62,5)
Total	34	19 (55,9)
<b>Nasale Verstopfung</b>		
IVA 50 mg	10	4 (40,0)
IVA 75 mg	24	5 (20,8)
Total	34	9 (26,5)
<b>Rhinorrhoe</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20,0)
IVA 75 mg	24	5 (20,8)
Total	34	7 (20,6)
<b>Infektion der oberen Atemwege</b>		
IVA 50 mg	10	1 (10,0)
IVA 75 mg	24	7 (29,2)
Total	34	8 (23,5)



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

Stratum	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF</b>		
IVA 50 mg	10	1 (10,0)
IVA 75 mg	24	4 (16,7)
Total	34	5 (14,7)
<b>Krupp</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20,0)
IVA 75 mg	24	1 (4,2)
Total	34	3 (8,8)
<b>Otitis media</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20,0)
IVA 75 mg	24	1 (4,2)
Total	34	3 (8,8)
<b>Sinusitis</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20,0)
IVA 75 mg	24	1 (4,2)
Total	34	3 (8,8)
<b>Erbrechen</b>		
IVA 50 mg	10	3 (30,0)
IVA 75 mg	24	7 (29,2)
Total	34	10 (29,4)
<b>Verstopfung</b>		
IVA 50 mg	10	0 (0,0)
IVA 75 mg	24	4 (16,7)
Total	34	4 (11,8)
<b>erhöhte Leberenzyme</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20,0)
IVA 75 mg	24	0 (0,0)
Total	34	2 (5,9)
<b>Hautausschlag</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20,0)
IVA 75 mg	24	2 (8,3)
Total	34	4 (11,8)

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

Stratum	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Fieber</b>		
IVA 50 mg	10	4 (40,0)
IVA 75 mg	24	2 (8,3)
Total	34	6 (17,6)
<b>Studie VX11-770-109</b>		
<b>Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 84 Wochen</b>		
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF</b>		
IVA 50 mg	9	3 (33,3)
IVA 75 mg	24	7 (29,2)
Total	33	10 (30,3)
<b>Otitis media</b>		
IVA 50 mg	9	2 (22,2)
IVA 75 mg	24	4 (16,7)
Total	33	6 (18,2)
<b>Sinusitis</b>		
IVA 50 mg	9	2 (22,2)
IVA 75 mg	24	3 (12,5)
Total	33	5 (15,2)
<b>Infektion der oberen Atemwege</b>		
IVA 50 mg	9	0 (0,0)
IVA 75 mg	24	5 (20,8)
Total	33	5 (15,2)
<b>Virale Gastroenteritis</b>		
IVA 50 mg	9	0 (0,0)
IVA 75 mg	24	4 (16,7)
Total	33	4 (12,1)
<b>Husten</b>		
IVA 50 mg	9	8 (88,9)
IVA 75 mg	24	16 (66,7)
Total	33	24 (72,7)
<b>Nasale Verstopfung</b>		
IVA 50 mg	9	4 (44,4)
IVA 75 mg	24	3 (12,5)
Total	33	7 (21,2)

Stratum	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Rhinorrhoe</b>		
IVA 50 mg	9	4 (44,4)
IVA 75 mg	24	2 (8,3)
Total	33	6 (18,2)
<b>Erbrechen</b>		
IVA 50 mg	9	6 (66,7)
IVA 75 mg	24	7 (29,2)
Total	33	13 (39,4)
<b>Unterleibsschmerzen</b>		
IVA 50 mg	9	0 (0,0)
IVA 75 mg	24	5 (20,8)
Total	33	5 (15,2)
<b>Fieber</b>		
IVA 50 mg	9	7 (77,8)
IVA 75 mg	24	6 (25,0)
Total	33	13 (39,4)
<b>Erhöhte ALT</b>		
IVA 50 mg	9	3 (33,9)
IVA 75 mg	24	4 (16,7)
Total	33	7 (21,2)
<b>Erhöhte AST</b>		
IVA 50 mg	9	3 (33,3)
IVA 75 mg	24	3 (12,5)
Total	33	6 (18,2)
<b>Adenovirus-Test positiv</b>		
IVA 50 mg	9	2 (22,2)
IVA 75 mg	24	k. A.
Total	33	2 (6,1)
<b>Hautausschlag</b>		
IVA 50 mg	9	3 (33,3)
IVA 75 mg	24	1 (4,2)
Total	33	4 (12,1)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.3.1.2.1 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].		

In der Studie VX11-770-108 wurde für mehr als die Hälfte der Patienten (56 %) Husten als UE berichtet, welches ein allgemein bekanntes Symptom der CF ist. Als zweithäufigstes Ereignis wurde Erbrechen für knapp ein Drittel der Patienten gemeldet (29 %). In der Rangliste der häufigsten UE folgen nasale Verstopfung (27 %), Infektion der oberen Atemwege (24 %), Rhinorrhoe (21 %), Fieber (18 %), infektiöse pulmonale Exazerbation der CF (15 %), Verstopfung und Hautausschlag (je 12 %), Krupp, Otitis media und Sinusitis (je 9 %) und erhöhte Leberenzyme (je 6 %).

Auch in der Langzeitstudie VX11-770-109 wurde für mehr als die Hälfte der Patienten (72,7 %) Husten als UE berichtet, welches – wie bereits zuvor adressiert – ein allgemein bekanntes Symptom der CF ist. Als zweithäufigste Ereignisse wurden Erbrechen (39,4 %) und Fieber (39,4 %) gemeldet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.13 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.13.*

Im nachfolgenden Abschnitt werden die durchgeführten Subgruppenanalysen deskriptiv dargestellt. Auf die Durchführung von Homogenitäts- und Interaktionstest wurde verzichtet, da dem zu bewertenden Arzneimittel in den vorliegenden Studien keine Kontrollgruppe gegenübergestellt wurde.

Für die folgenden Studienendpunkte der Studie VX11-770-108 werden in diesem Abschnitt Subgruppenanalysen dargestellt:

- Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen ( $\geq 15\%$  der Patienten der Gesamtstudienpopulation für Geschlecht und Region bzw.  $\geq 20\%$  der Patienten der Gesamtstudienpopulation für Alter und FEV<sub>1</sub>%)

Folgende Merkmale werden zur Definition der Subgruppen verwendet:

- Alter (2 Jahre/3 Jahre/> 3 Jahre)
- FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 70 %/ $\geq 70\%$  bis  $\leq 90\%$ / $> 90\%$ )
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (Nordamerika/Europa)

In der Studie VX11-770-109 werden für die folgenden Studienendpunkte in diesem Abschnitt Subgruppenanalysen dargestellt:

- Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen
- Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen

Zudem werden folgende Merkmale zur Definition der Subgruppen verwendet:

- Alter (2 Jahre/3 Jahre/> 3 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (Nordamerika/Europa)

Die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109; die kompletten Studienberichte sind in Modul 5 enthalten und einsehbar.

Wegen der geringen Patientenzahl in den Studien (VX11-770-108: 34 Kinder ab 2 Jahren mit CF; VX11-770-109: 33 Kinder ab 2 Jahren mit CF) wurden über die aufgeführten, im Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen hinausgehende Subgruppenanalysen nicht angestellt. Die im Dossier dargestellten Analysen für alle patientenrelevanten Endpunkte sind ohnehin bereits sowohl bzgl. des Körpergewichts der Kinder stratifiziert als auch gepoolt dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist die Kausalität der Subgruppenspezifischen Behandlungseffekte jedoch fraglich.

Alle Subgruppenanalysen basieren auf dem Safety Set.

#### 4.3.2.3.13.1 Subgruppenanalysen für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

##### Subgruppen: Alter

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Alter) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen</b>						
<b>Alter: 2 Jahre</b>						
IVA 50 mg	7	-0,41 ± 0,55	6	0,13 ± 0,58	6	0,61 ± 0,40
IVA 75 mg	2	1,32 ± 0,24	2	1,41 ± 0,68	2	0,09 ± 0,92
Total	9	-0,02 ± 0,90	8	0,45 ± 0,81	8	0,48 ± 0,54
<b>Alter: 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	3	0,17 ± 0,42	3	0,33 ± 0,12	3	0,16 ± 0,48
IVA 75 mg	8	0,74 ± 0,65	8	1,11 ± 0,53	8	0,37 ± 0,44
Total	11	0,59 ± 0,63	11	0,90 ± 0,57	11	0,31 ± 0,44
<b>Alter: &gt; 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
IVA 75 mg	14	-0,13 ± 0,73	13	0,21 ± 0,63	13	0,36 ± 0,35
Total	14	-0,13 ± 0,73	13	0,21 ± 0,63	13	0,36 ± 0,35
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen</b>						
<b>Alter: 2 Jahre</b>						
IVA 50 mg	6	0,13 ± 0,58	6	-0,10 ± 0,57	6	-0,22 ± 1,03
IVA 75 mg	2	1,41 ± 0,68	1	1,94 ± k. A.	1	0,05 ± k. A.
Total	8	0,45 ± 0,81	7	0,19 ± 0,93	7	-0,18 ± 0,94
<b>Alter: 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	3	0,33 ± 0,12	3	0,60 ± 0,21	3	0,27 ± 0,30
IVA 75 mg	8	1,11 ± 0,53	7	0,77 ± 0,49	7	-0,20 ± 0,42
Total	11	0,90 ± 0,57	10	0,72 ± 0,42	10	-0,06 ± 0,43

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Alter: 4 bis 5 Jahre</b>						
IVA 50 mg	0	k. A.	0	k. A.	0	k. A.
IVA 75 mg	14	0,16 ± 0,63	11	0,21 ± 0,78	11	-0,02 ± 0,54
Total	14	0,16 ± 0,63	11	0,21 ± 0,78	11	-0,02 ± 0,54
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.2.3b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.2.2 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

In der Studie VX11-770-108 steigt der Wert des BMI z-Scores über 24 Wochen in allen Alterskategorien im Mittel an. In der Studie VX11-770-109 fällt der Wert des BMI z-Scores über 84 Wochen im Mittel ab.



**Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%**Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen</b>						
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &lt; 70 %</b>						
IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
IVA 75 mg	2	-0,39 ± 0,23	2	0,37 ± 0,28	2	0,76 ± 0,51
Total	2	-0,39 ± 0,23	2	0,37 ± 0,28	2	0,76 ± 0,51
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: ≥ 70 % bis ≤ 90 %</b>						
IVA 50 mg	1	0,11 ± 0,00	1	0,47 ± 0,00	1	0,58 ± 0,00
IVA 75 mg	8	0,54 ± 0,41	8	0,91 ± 0,48	8	0,31 ± 0,27
Total	9	0,47 ± 0,44	9	0,85 ± 0,47	9	0,34 ± 0,27
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &gt; 90 %</b>						
IVA 50 mg	2	0,32 ± 0,49	2	0,26 ± 0,04	2	-0,06 ± 0,44
IVA 75 mg	7	0,28 ± 0,93	7	0,66 ± 0,78	7	0,38 ± 0,42
Total	9	0,29 ± 0,82	9	0,57 ± 0,69	9	0,29 ± 0,44
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.2.2b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68].						

Der Wert des BMI z-Scores steigt über 24 Wochen in allen FEV<sub>1</sub>%-Kategorien im Mittel an. Am deutlichsten ist dieser Anstieg in der Gruppe derjenigen mit niedrigem Baseline FEV<sub>1</sub>%, wobei hier die kleine Fallzahl von n = 2 bei der Interpretation natürlich beachtet werden muss.

**Subgruppen: Geschlecht**

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen</b>						
<b>Geschlecht: männlich</b>						
IVA 50 mg	6	-0,10 ± 0,64	5	0,10 ± 0,61	5	0,24 ± 0,41
IVA 75 mg	22	0,24 ± 0,85	21	0,57 ± 0,74	21	0,33 ± 0,42
Total	28	0,16 ± 0,81	26	0,48 ± 0,73	26	0,31 ± 0,41
<b>Geschlecht: weiblich</b>						
IVA 50 mg	4	-0,43 ± 0,45	4	0,31 ± 0,29	4	0,73 ± 0,39
IVA 75 mg	2	0,82 ± 0,47	2	1,23 ± 0,93	2	0,41 ± 0,46
Total	6	-0,01 ± 0,76	6	0,62 ± 0,67	6	0,63 ± 0,40
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen</b>						
<b>Geschlecht: männlich</b>						
IVA 50 mg	5	0,10 ± 0,61	5	0,15 ± 0,65	5	0,04 ± 1,15
IVA 75 mg	22	0,52 ± 0,75	17	0,41 ± 0,74	17	-0,10 ± 0,50
Total	27	0,45 ± 0,73	22	0,35 ± 0,72	22	-0,07 ± 0,67
<b>Geschlecht: weiblich</b>						
IVA 50 mg	4	0,31 ± 0,29	4	0,12 ± 0,57	4	-0,19 ± 0,41
IVA 75 mg	2	1,23 ± 0,93	2	1,27 ± 0,95	2	0,03 ± 0,03
Total	6	0,62 ± 0,67	6	0,50 ± 0,85	6	-0,11 ± 0,34
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.2.5b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.2.4 im Studienbericht der Studie VX11770-109 [68, 71].						

Der Wert des BMI z-Scores steigt über 24 Wochen sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten im Mittel an. Etwas deutlicher fällt dieser Anstieg in der Gruppe der Mädchen aus.

In der Langzeitstudie fällt der Wert des BMI z-Scores über 84 Wochen sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten im Mittel ab.

**Subgruppen: Region**

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Region) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen</b>						
<b>Region: Nordamerika</b>						
IVA 50 mg	9	-0,33 ± 0,50	8	0,18 ± 0,51	8	0,56 ± 0,36
IVA 75 mg	17	0,15 ± 0,69	16	0,53 ± 0,51	16	0,37 ± 0,44
Total	26	-0,01 ± 0,66	24	0,41 ± 0,52	24	0,44 ± 0,42
<b>Region: Europa</b>						
IVA 50 mg	1	0,66 ± 0,00	1	0,29 ± 0,00	1	-0,37 ± 0,00
IVA 75 mg	7	0,60 ± 1,12	7	0,85 ± 1,17	7	0,25 ± 0,38
Total	8	0,61 ± 1,04	8	0,78 ± 1,10	8	0,17 ± 0,41
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen</b>						
<b>Region: Nordamerika</b>						
IVA 50 mg	8	0,18 ± 0,51	8	0,05 ± 0,55	8	-0,13 ± 0,89
IVA 75 mg	17	0,47 ± 0,54	13	0,33 ± 0,60	13	-0,23 ± 0,50
Total	25	0,38 ± 0,54	21	0,23 ± 0,58	21	-0,19 ± 0,65
<b>Region: Europa</b>						
IVA 50 mg	1	0,29 ± k. A.	1	0,83 ± k. A.	1	0,54 ± k. A.
IVA 75 mg	7	0,85 ± 1,17	6	0,87 ± 1,06	6	0,22 ± 0,23
Total	8	0,78 ± 1,10	7	0,87 ± 0,96	7	0,27 ± 0,24
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.2.4b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.2.3 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

In der Studie VX11-770-108 steigt der Wert des BMI z-Scores über 24 Wochen in beiden Regionen (Nordamerika und Europa) im Mittel an. Etwas deutlicher fällt dieser Anstieg für Nordamerika aus.

In der Studie VX11-770-109 fällt der Wert des BMI z-Scores über 84 Wochen in der Region Nordamerika im Mittel ab und in der Region Europa im Mittel an.

#### 4.3.2.3.3.13.2 Subgruppenanalysen für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

##### Subgruppen: Alter

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen“ (Subgruppen: Alter) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen</b>						
<b>Alter: 2 Jahre</b>						
IVA 50 mg	7	-0,84 ± 0,44	6	-0,52 ± 0,44	6	0,28 ± 0,29
IVA 75 mg	2	1,04 ± 0,15	2	1,15 ± 0,50	2	0,11 ± 0,35
Total	9	-0,42 ± 0,91	8	-0,10 ± 0,88	8	0,23 ± 0,29
<b>Alter: 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	3	-0,92 ± 0,31	3	-0,91 ± 0,54	3	0,002 ± 0,35
IVA 75 mg	8	0,61 ± 0,48	8	0,90 ± 0,50	8	0,28 ± 0,27
Total	11	0,19 ± 0,83	11	0,40 ± 0,97	11	0,21 ± 0,30
<b>Alter: &gt; 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
IVA 75 mg	14	-0,28 ± 0,71	14	-0,09 ± 0,63	14	0,18 ± 0,20
Total	14	-0,28 ± 0,71	14	-0,09 ± 0,63	14	0,18 ± 0,20
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen</b>						
<b>Alter: 2 Jahre</b>						
IVA 50 mg	6	-0,52 ± 0,44	6	-0,64 ± 0,94	6	-0,12 ± 0,71
IVA 75 mg	2	1,15 ± 0,50	1	1,79 ± -	1	0,29 ± -
Total	8	-0,10 ± 0,88	7	-0,29 ± 1,26	7	-0,07 ± 0,67
<b>Alter: 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	3	-0,91 ± 0,54	3	-0,73 ± 0,53	3	0,19 ± 0,10
IVA 75 mg	8	0,90 ± 0,50	7	0,73 ± 0,59	7	-0,08 ± 0,39
Total	11	0,40 ± 0,97	10	0,30 ± 0,89	10	0,00 ± 0,35

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Alter: 4 bis 5 Jahre</b>						
IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
IVA 75 mg	14	-0,09 ± 0,63	11	0,05 ± 0,67	11	0,04 ± 0,54
Total	14	-0,09 ± 0,63	11	0,05 ± 0,67	11	0,04 ± 0,54
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.2.3b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.2.2 der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

Der Wert des Körpergewicht z-Scores steigt über 24 und 84 Wochen in allen Alterskategorien im Mittel in ähnlichem Maße an.

**Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%**Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &lt; 70 %</b>						
IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
IVA 75 mg	2	-0,24 ± 0,63	2	0,26 ± 0,79	2	0,50 ± 0,16
Total	2	-0,24 ± 0,63	2	0,26 ± 0,79	2	0,50 ± 0,16
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: ≥ 70 % bis ≤ 90 %</b>						
IVA 50 mg	1	-0,95 ± 0,00	1	-0,59 ± 0,00	1	0,37 ± 0,00
IVA 75 mg	8	0,14 ± 0,58	8	0,32 ± 0,65	8	0,17 ± 0,19
Total	9	0,02 ± 0,65	9	0,22 ± 0,68	9	0,20 ± 0,19
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &gt; 90 %</b>						
IVA 50 mg	2	-0,90 ± 0,44	2	-1,08 ± 0,65	2	-0,18 ± 0,21
IVA 75 mg	7	-0,03 ± 1,04	7	0,24 ± 0,98	7	0,27 ± 0,21
Total	9	-0,22 ± 0,99	9	-0,05 ± 1,06	9	0,17 ± 0,28
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.2.2b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68].						

Der Wert des Körpergewicht z-Scores steigt über 24 Wochen in allen FEV<sub>1</sub>%-Kategorien im Mittel an. Am deutlichsten ist dieser Anstieg in der Gruppe derjenigen mit niedrigem Baseline FEV<sub>1</sub>%, wobei hier die kleine Fallzahl von n = 2 bei der Interpretation natürlich beachtet werden muss.

**Subgruppen: Geschlecht**

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen</b>						
<b>Geschlecht: männlich</b>						
IVA 50 mg	6	-0,87 ± 0,47	5	-0,70 ± 0,63	5	0,12 ± 0,40
IVA 75 mg	22	0,10 ± 0,78	22	0,30 ± 0,76	22	0,20 ± 0,24
Total	28	-0,11 ± 0,83	27	0,12 ± 0,83	27	0,19 ± 0,27
<b>Geschlecht: weiblich</b>						
IVA 50 mg	4	-0,84 ± 0,31	4	-0,58 ± 0,30	4	0,26 ± 0,20
IVA 75 mg	2	0,46 ± 0,96	2	0,75 ± 1,07	2	0,28 ± 0,11
Total	6	-0,41 ± 0,83	6	-0,14 ± 0,87	6	0,27 ± 0,16
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen</b>						
<b>Geschlecht: männlich</b>						
IVA 50 mg	5	-0,70 ± 0,63	5	-0,82 ± 1,08	5	-0,12 ± 0,78
IVA 75 mg	22	0,30 ± 0,76	17	0,33 ± 0,73	17	-0,02 ± 0,49
Total	27	0,12 ± 0,83	22	0,06 ± 0,94	22	-0,05 ± 0,55
<b>Geschlecht: weiblich</b>						
IVA 50 mg	4	-0,58 ± 0,30	4	-0,48 ± 0,13	4	0,11 ± 0,23
IVA 75 mg	2	0,75 ± 1,07	2	0,98 ± 1,14	2	0,24 ± 0,07
Total	6	-0,14 ± 0,87	6	0,01 ± 0,92	6	0,15 ± 0,19
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.2.5b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.2.4 der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

Der Wert des Körpergewicht z-Scores steigt über 24 Wochen sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten im Mittel an. Etwas deutlicher fällt dieser Anstieg in der Gruppe der Mädchen aus.

In der Langzeitstudie steigt der Wert des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen nur bei weiblichen Patienten im Mittel an, bei männlichen Patienten fällt der Wert hingegen ab.

**Subgruppen: Region**

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Region) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen</b>						
<b>Region: Nordamerika</b>						
IVA 50 mg	9	-0,82 ± 0,40	8	-0,54 ± 0,37	8	0,25 ± 0,27
IVA 75 mg	17	-0,06 ± 0,64	17	0,16 ± 0,59	17	0,22 ± 0,23
Total	26	-0,33 ± 0,67	25	-0,06 ± 0,62	25	0,23 ± 0,24
<b>Region: Europa</b>						
IVA 50 mg	1	-1,21 ± 0,00	1	-1,54 ± 0,00	1	-0,33 ± 0,00
IVA 75 mg	7	0,60 ± 0,95	7	0,78 ± 1,00	7	0,18 ± 0,23
Total	8	0,37 ± 1,09	8	0,49 ± 1,24	8	0,12 ± 0,28
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen</b>						
<b>Region: Nordamerika</b>						
IVA 50 mg	8	-0,54 ± 0,37	8	-0,59 ± 0,80	8	-0,05 ± 0,62
IVA 75 mg	17	0,16 ± 0,59	13	0,18 ± 0,41	13	-0,08 ± 0,53
Total	25	-0,06 ± 0,62	21	-0,11 ± 0,69	21	-0,07 ± 0,55
<b>Region: Europa</b>						
IVA 50 mg	1	-1,54 ± -	1	-1,33 ± -	1	0,21 ± -
IVA 75 mg	7	0,78 ± 1,00	6	0,85 ± 1,16	6	0,19 ± 0,26
Total	8	0,49 ± 1,24	7	0,54 ± 1,35	7	0,19 ± 0,24
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.2.4b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.2.3 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

In der Studie VX11-770-108 steigt der Wert des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen in beiden Regionen (Nordamerika und Europa) im Mittel an. Etwas deutlicher fällt dieser Anstieg für Nordamerika aus.

In der Studie VX11-770-109 fällt der Wert des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen in der Region Nordamerika im Mittel ab und in der Region Europa im Mittel an.



#### 4.3.2.3.3.13.3 Subgruppenanalysen für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ – weitere Untersuchungen

##### Subgruppen: Alter

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Alter) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen</b>						
<b>Alter: 2 Jahre</b>						
IVA 50 mg	6	88,67 ± 14,87	5	45,80 ± 29,54	5	-41,90 ± 27,16
IVA 75 mg	2	99,25 ± 3,18	1	40,50 ± 0,00	1	-61,00 ± 0,00
Total	8	91,31 ± 13,54	6	44,92 ± 26,51	6	-45,08 ± 25,51
<b>Alter: 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	2	106,50 ± 0,71	3	51,17 ± 11,37	2	-60,00 ± 10,61
IVA 75 mg	7	106,43 ± 8,48	8	51,44 ± 22,45	7	-59,07 ± 24,88
Total	9	106,44 ± 7,35	11	51,36 ± 19,46	9	-59,28 ± 21,88
<b>Alter: &gt; 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
IVA 75 mg	13	96,00 ± 15,60	11	59,32 ± 26,00	10	-36,75 ± 27,80
Total	13	96,00 ± 15,60	11	59,32 ± 26,00	10	-36,75 ± 27,80
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen</b>						
<b>Alter: 2 Jahre</b>						
IVA 50 mg	5	45,8 ± 29,5	4	48,5 ± 39,8	4	-1,4 ± 60,9
IVA 75 mg	1	40,5 ± -	0	-	0	-
Total	6	44,9 ± 26,5	4	48,5 ± 39,8	4	-1,4 ± 60,9
<b>Alter: 3 Jahre</b>						
IVA 50 mg	3	51,2 ± 11,4	3	47,3 ± 13,7	3	-3,8 ± 16,8
IVA 75 mg	8	51,4 ± 22,5	6	51,2 ± 26,8	6	1,3 ± 3,3
Total	11	51,4 ± 19,5	9	49,9 ± 22,3	9	-0,4 ± 9,2

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]
<b>Alter: 4 bis 5 Jahre</b>						
IVA 50 mg	0	k. A.	0	k. A.	0	k. A.
IVA 75 mg	14	54,6 ± 24,9	10	37,6 ± 15,6	10	-18,7 ± 30,1
Total	14	54,6 ± 24,9	10	37,6 ± 15,6	10	-18,7 ± 30,1
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.2.3b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.1.2 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

Die Chloridkonzentration im Schweiß sinkt über 24 Wochen und 84 Wochen in allen Alterskategorien im Mittel. In der Studie VX11-770-108 ist dieser Abfall am deutlichsten in der Gruppe der Dreijährigen zu beobachten.

**Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%**Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &lt; 70 %</b>						
IVA 50 mg	0	k. A.	0	k. A.	0	k. A.
IVA 75 mg	2	110,00 ± 2,12	2	36,75 ± 21,57	2	-73,25 ± 19,45
Total	2	110,00 ± 2,12	2	36,75 ± 21,57	2	-73,25 ± 19,45
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: ≥ 70 % bis ≤ 90 %</b>						
IVA 50 mg	1	107,00 ± 0,00	1	54,50 ± 0,00	1	-52,50 ± -0,00
IVA 75 mg	8	93,88 ± 11,84	6	58,08 ± 12,88	6	-37,08 ± 16,58
Total	9	95,33 ± 11,91	7	57,57 ± 11,84	7	-39,29 ± 16,22
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &gt; 90 %</b>						
IVA 50 mg	1	106,00 ± 0,00	2	49,50 ± 15,56	1	-67,50 ± 0,00
IVA 75 mg	6	100,42 ± 17,87	6	70,42 ± 29,27	5	-37,00 ± 37,02
Total	7	101,21 ± 16,45	8	65,19 ± 27,21	6	-42,08 ± 35,37
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.1.2b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68].						

Die Chloridkonzentration im Schweiß sinkt über 24 Wochen in allen FEV<sub>1</sub>%-Kategorien im Mittel. Am deutlichsten ist dieser Abfall in der Gruppe derjenigen mit niedrigem Baseline FEV<sub>1</sub>%, wobei hier die kleine Fallzahl von n = 2 bei der Interpretation natürlich beachtet werden muss.

**Subgruppen: Geschlecht**

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen</b>						
<b>Geschlecht: männlich</b>						
IVA 50 mg	6	95,33 ± 11,19	5	46,50 ± 29,26	5	-49,20 ± 28,37
IVA 75 mg	20	99,93 ± 14,21	19	55,03 ± 24,48	17	-47,35 ± 28,32
Total	26	98,87 ± 13,50	24	53,25 ± 25,11	22	-47,77 ± 27,66
<b>Geschlecht: weiblich</b>						
IVA 50 mg	2	86,50 ± 28,99	3	50,00 ± 13,33	2	-41,75 ± 15,20
IVA 75 mg	2	96,50 ± 0,71	1	59,00 ± 0,00	1	-37,00 ± 0,00
Total	4	91,50 ± 17,71	4	52,25 ± 11,78	3	-40,17 ± 11,09
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen</b>						
<b>Geschlecht: männlich</b>						
IVA 50 mg	5	46,5 ± 29,3	4	50,9 ± 38,7	4	0,1 ± 60,9
IVA 75 mg	22	52,6 ± 23,6	16	42,7 ± 20,7	16	-11,2 ± 25,4
Total	27	51,5 ± 24,3	20	44,3 ± 24,2	20	-8,9 ± 33,4
<b>Geschlecht: weiblich</b>						
IVA 50 mg	3	50,0 ± 13,3	3	44,2 ± 16,5	3	-5,8 ± 15,9
IVA 75 mg	1	59,0 ± -	0	k. A.	0	k. A.
Total	4	52,3 ± 11,8	3	44,2 ± 16,5	3	-5,8 ± 15,9
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.1.5b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.1.4 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

Die Chloridkonzentration im Schweiß sinkt über 24 Wochen und 84 Wochen sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten im Mittel.

**Subgruppen: Region**

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen bzw. 84 Wochen“ (Subgruppen: Region) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Woche 24 bzw. Woche 84		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 bzw. Woche 84	
	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen</b>						
<b>Region: Nordamerika</b>						
IVA 50 mg	7	91,29 ± 15,24	7	49,14 ± 24,84	6	-43,67 ± 24,67
IVA 75 mg	16	97,94 ± 14,74	15	59,10 ± 25,22	14	-43,46 ± 28,91
Total	23	95,91 ± 14,87	22	55,93 ± 24,95	20	-43,53 ± 27,05
<b>Region: Europa</b>						
IVA 50 mg	1	106,00 ± 0,00	1	38,50 ± 0,00	1	-67,50 ± 0,00
IVA 75 mg	6	104,08 ± 9,32	5	43,60 ± 15,82	4	-58,38 ± 21,47
Total	7	104,36 ± 8,54	6	42,75 ± 14,30	5	-60,20 ± 19,03
<b>Studie VX11-770-109</b>						
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen</b>						
<b>Region: Nordamerika</b>						
IVA 50 mg	7	49,1 ± 24,8	6	49,1 ± 31,8	6	-3,3 ± 48,3
IVA 75 mg	17	57,0 ± 24,3	12	47,5 ± 20,9	12	-13,0 ± 29,2
Total	24	54,7 ± 24,2	18	48,1 ± 24,1	18	-9,8 ± 35,5
<b>Region: Europa</b>						
IVA 50 mg	1	38,5 ± -	1	41,5 ± -	1	3,0 ± -
IVA 75 mg	6	41,1 ± 15,4	4	28,0 ± 13,0	4	-5,6 ± 7,0
Total	7	40,7 ± 14,1	5	30,7 ± 12,8	5	-3,9 ± 7,2
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 14.2.1.4b im Studienbericht der Studie VX11-770-108 sowie Tabelle 14.2.1.3 im Studienbericht der Studie VX11-770-109 [68, 71].						

Die Chloridkonzentration im Schweiß sinkt über 24 Wochen und 84 Wochen in beiden Regionen (Nordamerika und Europa) im Mittel. Etwas deutlicher ist dieser Abfall in der Studie VX11-770-108 für die Patienten aus Europa und in der Studie VX11-770-109 für die Patienten aus Nordamerika zu beobachten.

#### 4.3.2.3.3.13.4 Subgruppenergebnisse zu „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

##### Subgruppen: Alter

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ (Subgruppen: Alter) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum: Total (IVA 50 mg und IVA 75 mg)	Alter: 2 Jahre N = 9		Alter: 3 Jahre N = 11		Alter: > 3 Jahre N = 14	
	N	%	N	%	N	%
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>UE (Preferred Term)</b>						
Husten	3	33,3	10	90,9	6	42,9
Nasale Verstopfung	3	33,3	4	36,4	2	14,3
Rhinorrhoe	2	22,2	2	18,2	3	21,4
Erbrechen	3	33,3	5	45,5	2	14,3
Krupp	2	22,2	1	9,1	0	0,0
Otitis media	2	22,2	1	9,1	0	0,0
Infektion der oberen Atemwege	2	22,2	3	27,3	3	21,4
Hautausschlag	2	22,2	1	9,1	1	7,1
Fieber	3	33,3	2	18,2	1	7,1
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	0	0,0	4	36,4	1	7,1
Gastroenteritis	0	0,0	2	18,2	0	0,0
Rhinitis	0	0,0	2	18,2	0	0,0
Positiver bakterieller Test	0	0,0	0	0,0	3	21,4
Prellung	0	0,0	2	18,2	0	0,0
Verstopfung	1	11,1	2	18,2	1	7,1
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 12-11 im Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68].						

In der Gruppe der Dreijährigen liegt die Häufigkeit der UE meist höher als in den beiden anderen Alterskategorien. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen sowie des einarmigen Studiendesigns können jedoch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

**Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%**

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum: Total (IVA 50 mg und IVA 75 mg)	FEV <sub>1</sub> % < 70 % N = 2		FEV <sub>1</sub> % ≥ 70 % bis ≤ 90 % N = 9		FEV <sub>1</sub> % >90 % N = 9	
	N	%	N	%	N	%
<b>Studie VX11-770-108</b>						
<b>UE (PT)</b>						
Husten	1	50,0	6	66,7	7	77,8
Nasale Verstopfung	1	50,0	3	33,3	1	11,1
Nasale Entzündung	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Rhinorrhoe	1	50,0	1	11,1	3	33,3
Produktiver Husten	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Erbrechen	0	0,0	2	22,2	4	44,4
Verstopfung	1	50,0	1	11,1	1	11,1
Würgen	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Infektion der oberen Atemwege	0	0,0	2	22,2	2	22,2
Hautausschlag am Verabreichungsort	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Fieber	0	0,0	0	0,0	3	33,3
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	0	0,0	1	11,1	3	33,3
Rhinitis	1	50,0	1	11,1	0	0,0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tabelle 12-13 im Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68].						

Es sind keine auffälligen Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen bzgl. des Baseline FEV<sub>1</sub>% zu erkennen. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen sowie des einarmigen Studiendesigns können auch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

**Subgruppen: Geschlecht**

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum: Total (IVA 50 mg und IVA 75 mg)	männlich N = 28		weiblich N = 6	
	N	%	N	%
<b>Studie VX11-770-108</b>				
<b>UE (PT)</b>				
Husten	17	60,7	2	33,3
Rhinorrhoe	7	25,0	0	0,0
Erbrechen	9	32,1	1	16,7
Nasale Verstopfung	4	14,3	5	83,3
Infektion der oberen Atemwege	7	25,0	1	16,7
Fieber	3	10,7	3	50,0
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	5	17,9	0	0,0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 12-14 im Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68].				

Bis auf nasale Verstopfung und Fieber liegt die Häufigkeit der UE in der Subgruppe der Mädchen höher als bei den Jungen. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen sowie des einarmigen Studiendesigns können jedoch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.



**Subgruppen: Region**

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen“ (Subgruppen: Region) – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum: Total (IVA 50 mg und IVA 75 mg)	Nordamerika N = 26		Europa N = 8	
	N	%	N	%
<b>Studie VX11-770-108</b>				
<b>UE (PT)</b>				
Husten	13	50,0	6	75,0
Nasale Verstopfung	9	34,6	0	0,0
Rhinorrhoe	7	26,9	0	0,0
Erbrechen	7	26,9	3	37,5
Produktiver Husten	1	3,8	2	25,0
Infektion der oberen Atemwege	4	15,4	4	50,0
Hautausschlag	1	3,8	3	37,5
Fieber	6	23,1	0	0,0
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	1	3,8	4	50,0
Positiver Hämophilus-Test	0	0,0	3	37,5
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 12-12 im Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68].				

Es sind keine auffälligen Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen bzgl. der Region zu erkennen. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen sowie des einarmigen Studiendesigns können auch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

In Tabelle 4-111 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX11-770-108 numerisch aufgeführt. Es sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen (Ivacaftor 50 mg bzw. 75 mg) dargestellt. Die Ergebnisse der einzelnen Dosierungen (IVA 50 mg bzw. IVA 75 mg) sind einzig im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Tabelle 4-111: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Studie VX11-770-108

Endpunkt	Effekt <sup>a</sup>		
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen	Anteil		0,0 %
<b>Morbidität</b>			
Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD		1,79 ± 17,81
Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD		0,37 ± 0,42
Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD		0,20 ± 0,25
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	Anteil		44,1 %
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil		5,9 %
Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotikabehandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil		5,9 %
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,971 [0,809; 0,996]
		Tag 16 bis 56	0,821 [0,645; 0,915]
		Tag 57 bis 112	0,608 [0,423; 0,751]
		Tag 113 bis 168	0,539 [0,354; 0,692]
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,971 [0,809; 0,996]
		Tag 16 bis 56	0,971 [0,809; 0,996]
		Tag 57 bis 112	0,940 [0,782; 0,985]
		Tag 113 bis 168	0,940 [0,782; 0,985]

<b>Endpunkt</b>		<b>Effekt<sup>a</sup></b>
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15    0,971 [0,809; 0,996] Tag 16 bis 56    0,971 [0,809; 0,996] Tag 57 bis 112    0,940 [0,782; 0,985] Tag 113 bis 168    0,940 [0,782; 0,985]
	Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]    -46,86 ± 26,19
	Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]    99,8 ± 138,35
	<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>	
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	Anteil	97,1 %
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	Anteil	17,6 %
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	2,9 %
Husten	Anteil	55,9 %
Nasale Verstopfung	Anteil	26,5 %
Rhinorrhoe	Anteil	20,6 %
Infektion der oberen Atemwege	Anteil	23,5 %
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	Anteil	14,7 %
Krupp	Anteil	8,8 %
Otitis media	Anteil	8,8 %
Sinusitis	Anteil	8,8 %
Erbrechen	Anteil	29,4 %
Verstopfung	Anteil	11,8 %
Erhöhte Leberenzyme	Anteil	5,9 %
Hautausschlag	Anteil	11,8 %
Fieber	Anteil	17,6 %
a: Es sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die FEV<sub>1</sub>%-Werte zeigen eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 1,8 %, welche jedoch nicht statistisch signifikant ist. Statistisch signifikante Verbesserungen hingegen liegen für die BMI und Körpergewicht z-Scores sowie die Chloridkonzentration im Schweiß und die fäkale Elastase-1 vor. Schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i. v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, traten lediglich bei knapp 6 % der Kinder auf und waren daher sehr selten im Verlauf der 24 Wochen Beobachtungszeit. Insgesamt trat bei ca. 44 % der Patienten mindestens eine Exazerbation auf. Bzgl. der Auftretenshäufigkeit der häufigsten Nebenwirkungen zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse daher eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und insbesondere wenigen schweren Exazerbationen.

In Tabelle 4-112 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX11-770-109 numerisch übersichtlich aufgeführt. Es sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen (Ivacaftor 50 mg bzw. 75 mg) dargestellt. Die Ergebnisse der einzelnen Dosierungen (IVA 50 mg bzw. IVA 75 mg) sind einzig im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Tabelle 4-112: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Studie VX11-770-109

<b>Endpunkt</b>		<b>Effekt<sup>a</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle über 84 Wochen	Anteil	0,0 %
<b>Morbidität</b>		
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD	8,4 ± 18,3
Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD	-0,08 ± 0,61
Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,0 ± 0,50
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 84 Wochen	Anteil	39,39 %
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil	18,18 %
Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil	18,18 %

Endpunkt		Effekt <sup>a</sup>	
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,909 [0,744; 0,970]
		Tag 16 bis 56	0,786 [0,602; 0,892]
		Tag 57 bis 112	0,754 [0,568; 0,869]
		Tag 113 bis 168	0,723 [0,535; 0,845]
		Tag 169 bis 336	0,692 [0,502; 0,821]
		Tag 337 bis 420	0,660 [0,470; 0,795]
		Tag 421 bis 504	0,596 [0,407; 0,742]
		Tag 505 bis 588	0,596 [0,407; 0,742]
		Tag > 588	k. A.
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,970 [0,804; 0,996]
		Tag 16 bis 56	0,939 [0,777; 0,984]
		Tag 57 bis 112	0,939 [0,777; 0,984]
		Tag 113 bis 168	0,908 [0,740; 0,969]
		Tag 169 bis 336	0,908 [0,740; 0,969]
		Tag 337 bis 420	0,876 [0,703; 0,952]
		Tag 421 bis 504	0,813 [0,629; 0,911]
		Tag 505 bis 588	0,813 [0,629; 0,911]
		Tag > 588	k. A.
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,970 [0,804; 0,996]
		Tag 16 bis 56	0,939 [0,777; 0,984]
		Tag 57 bis 112	0,939 [0,777; 0,984]
		Tag 113 bis 168	0,908 [0,740; 0,969]
		Tag 169 bis 336	0,908 [0,740; 0,969]
		Tag 337 bis 420	0,845 [0,667; 0,932]
		Tag 421 bis 504	0,813 [0,630; 0,911]
		Tag 505 bis 588	0,813 [0,630; 0,911]
		Tag > 588	k. A.
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]	-8,5 ± 31,5	
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 84 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]	56,8 ± 195,6	
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>			
Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen	Anteil	100,0 %	
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 84 Wochen	Anteil	33,3 %	
Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	3,0 %	
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	Anteil	30,3 %	
Otitis media	Anteil	18,2 %	
Sinusitis	Anteil	15,2 %	
Infektion der oberen Atemwege	Anteil	15,2 %	
Virale Gastroenteritis	Anteil	12,1 %	

<b>Endpunkt</b>		<b>Effekt<sup>a</sup></b>
Husten	Anteil	72,7 %
Nasale Verstopfung	Anteil	21,2 %
Rhinorrhoe	Anteil	18,2 %
Erbrechen	Anteil	39,4 %
Unterleibsschmerzen	Anteil	15,2 %
Fieber	Anteil	39,4 %
Erhöhte ALT	Anteil	21,2 %
Erhöhte AST	Anteil	18,2 %
Adenovirus-Test positiv	Anteil	22,2 %
Hautausschlag	Anteil	12,1 %
a: Es sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die FEV<sub>1</sub>%-Werte zeigen eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 8,4 %, welche statistisch signifikant ist. Weitere statistisch signifikante Verbesserungen für die gepoolten Daten liegen nicht vor. Einzig für die einzelnen Dosis-Strata können zum Teil signifikante Verbesserungen gezeigt werden.

Zusammengefasst unterstützen die Ergebnisse der Studie VX11-770-109 die Ergebnisse der vorangegangenen Studie VX11-770-108 durch die gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und insbesondere wenigen schweren Exazerbationen.

## **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Studienqualität**

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX11-770-108 sowie der Folgestudie VX11-770-109 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien besitzen auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Die RCT VX15-770-123 mit dem zu bewertenden Arzneimittel liefert keine zusatznutzen-relevanten Ergebnisse, wird aber aus Gründen der Transparenz im vorliegenden Dossier beschrieben. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da im Verlauf der Studie Ivacaftor im Rahmen der Indikationserweiterung die Zulassung für 2-5-Jährige erhielt und somit für die in der Studie eingeschlossene Population kommerziell verfügbar wurde. Die Studie besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Zur Ableitung eines Zusatznutzen werden die Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 herangezogen, da sie im vorliegenden Anwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz darstellen.

#### **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.

#### **Evidenzstufe**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht neben der Evidenz der Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 zusätzlich auf den übertragbaren Ergebnissen der RCT der Anwendungsgebiete A und B und entspricht somit einem hohen Evidenzgrad.

#### **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 Indikationsgebiet C für Ivacaftor umfasst Kinder mit CF ab 2 Jahren, die ein Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg haben, mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf Grundlage der Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 eingeschätzt. Die in dieser Indikation (Anwendungsgebiet C) vorliegende RCT VX15-770-123 liefert keine zusatznutzenrelevanten Ergebnisse und wird daher im Folgenden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.



Die Studie VX11-770-108 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet C von Ivacaftor [3]. Sie wurde bereits vom G-BA in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und Ivacaftor wurde ein Zusatznutzen beschieden (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200, Anwendungsgebiet C [2]). Die Ergebnisse der einarmigen Studie VX11-770-108 sowie der Folgestudie VX11-770-109 wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt und anschließend im Abschnitt 4.3.2.4 zusammengefasst.

Im Rahmen der Schlussfolgerung zum Zusatznutzen wird ferner die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC bei älteren Patienten mit CF und den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert. Bei diesen Patienten handelt es sich um CF-Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation (Anwendungsgebiet A) und um CF-Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B). Die Ergebnisse zu diesen Populationen werden separat in den Modulen 4A bzw. 4B dargestellt.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA [8] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert. Der G-BA kann prüfen, ob aufgrund von Übertragung von Evidenz ein Zusatznutzen für eine Population anerkannt werden kann.

Für den angestrebten Evidenztransfer des vorliegenden Nutzendossiers betrifft das wie oben bereits genannt Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlicher Altersklassen: Patienten im Alter von 2-5 Jahren (Anwendungsgebiet C) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit auf Basis des Evidenztransfers ein Zusatznutzen für die Population in Anwendungsgebiet C übertragen werden kann.

### **Ivacaftor wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersklassen mit den gleichen Gating-Mutationen**

Die Kinder der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes C haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R), wie die Populationen aus Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen in den Anwendungsgebieten A und B. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Patienten im Alter von 2-5 Jahren (Anwendungsgebiet C) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Die genannten Gating-Mutationen gehören zur Klasse III und führen auf molekularer Ebene zu einer gestörten Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals. Klinisch zeigt sich das in einer verringerten Offenwahrscheinlichkeit der Kanalproteine sowie einem gestörten Transport der Chloridionen [77, 78]. Ivacaftor stellt eine kausale Therapie für CF-Patienten mit diesen Gating-Mutationen dar. Der Wirkstoff erhöht die Offenwahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransportes, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit [79] über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert.

Im Rahmen eines pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körperrgewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor gefunden und die Darreichungsform optimiert. Es konnte gezeigt werden, dass damit vergleichbare PK-Parameter wie bei Patienten ab 6 Jahren erreicht werden [3]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet C vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer in den Anwendungsgebieten A und B gezeigt werden konnten.

Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

### **Der natürliche Verlauf der CF ist in Patienten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbar**

Die CF ist eine genetisch bedingte, chronisch-progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (vor allem hinsichtlich der pulmonalen und Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Die Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes C haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen wie die Kinder-, Jugendlichen- und Erwachsenenpopulationen in den Anwendungsgebieten A und B. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters (Patienten im Alter von 2-5 Jahren in Anwendungsgebiet C und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren in den Anwendungsgebieten A und B).

Innerhalb dieser Populationen ist aufgrund desselben Genotyps ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp [9].

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden ausgeprägter je älter ein Patient wird [10, 11]. Bei den jungen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet C ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten der Anwendungsgebiete A und B. Irreversible Organstörungen sind noch nicht so weit ausgeprägt, Exazerbationen werden seltener beobachtet und Lungenfunktionseinbußen sind mit herkömmlicher Spirometrie schwer zu erfassen [10, 11].

Dennoch sind bei Kindern (wie im vorliegenden Anwendungsgebiet C) bereits deutliche Symptome und Manifestationen der CF zu erkennen. Pankreasdysfunktion [12] und damit verbunden ein schlechter Ernährungsstatus [80-82] sind in einem frühen Krankheitsstadium die wesentlichen klinischen Manifestationen, aber auch eingeschränkte Lungenfunktion [13, 14] und Lebererkrankung [83] sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent.

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Der Krankheitsverlauf an sich ist bei CF-Patienten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbar.

In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und somit die Sekundärprävention bei jungen CF-Patienten ist. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [15, 80]. Lebensverkürzende Komplikationen wie Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere in Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [10, 11, 84].

Ein möglichst früher therapeutischer Einsatz setzt eine möglichst frühe Diagnose der CF Erkrankung voraus. In diesem Zusammenhang ist die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland seit dem 01. September 2016 hervorzuheben [85]. Gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor wird dies zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung, und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume, mit sich bringen.

In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil erreichen [86-90].

### **Die Wirksamkeit und Sicherheit sind innerhalb von Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlichem Alter übertragbar**

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF im Alter von 2-5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R wurden im vorliegenden Dossier anhand der einarmigen Studie VX11-770-108 sowie der Folgestudie VX11-770-109 im Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF ab einem Alter von 6 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen sind separat in den Modulen 4A bzw. 4B dargestellt.

In Hinblick auf die mittlere Veränderung der Lungenfunktion ( $FEV_1\%$ ) konnte in den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 eine Verbesserung der Lungenfunktion festgestellt werden. Diese war in der Studie VX11-770-108 über 24 Wochen nicht statistisch signifikant (um ca. 1,8 %); in der Studie VX11-770-109 mit Langzeitdaten über 84 Wochen konnte hingegen eine statistisch signifikante und langfristige Verbesserung der Lungenfunktion der Patienten (um 8,4 %) gezeigt werden. In den RCT der Anwendungsgebiete A und B mit CF-Patienten ab 6 Jahren konnte ebenfalls unter Behandlung mit Ivacaftor im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion im Mittel statistisch signifikant verbessert werden. Dabei ist auffällig, dass je jünger die Patienten sind, desto geringer die mittels herkömmlicher Spirometrie feststellbaren Lungenfunktionseinbußen sind, wodurch auch die Größe des Behandlungseffektes von Ivacaftor altersabhängig erscheint: bezogen auf  $FEV_1\%$  scheint dieser geringer bei jüngeren Patienten und größer bei den älteren Patienten. Das  $FEV_1$  ist jedoch erst bei größeren Lungenstruktureinbußen und zunehmender Obstruktion bei Patienten mit CF aussagekräftig [16]. Trotzdem sind bereits in jungem Kindesalter, wenn die Patienten spirometrisch zunächst noch gesund erscheinen, strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (MRT, CT) deutlich erkennbar [17, 18]. Funktionell zeigt sich eine zunehmende Ventilationsinhomogenität und somit beeinträchtigte Lungenfunktion, jedoch zu einem früheren Zeitpunkt als spirometrisch ermittelbar. Aufgrund der früheren Identifikation dieser Veränderungen der Atemwege und der Reduktion der Lungenfunktion im Kindesalter – gerade auch mit dem Ziel der Verzögerung bzw. Verhinderung späterer irreversibler struktureller Atemwegsveränderungen – kommt diesen „stillen Jahren“ der CF besondere Bedeutung zu [19]. Mit zunehmender Ventilationsinhomogenität steigt das Risiko für Entzündungsgeschehen und somit für pulmonale Exazerbationen, die wiederum ein wesentlicher Treiber für weitere Lungenfunktionseinbußen sind.

Schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i. v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, traten im Verlauf von 24 Wochen mit knapp 6 % eher selten in der Studie VX11-770-108 auf; insgesamt hatten ca. 44 % aller Kinder mindestens eine Exazerbation. Die Ergebnisse der Langzeitstudie VX11-770-109 zeigten, dass die Exazerbationsraten über einen längeren Zeitraum (84 Wochen) vergleichbar sind und ein längerer Expositionszeitraum nicht zu einer erhöhten Exazerbationsrate führt. In den Anwendungsgebieten A und B zeigte sich eine substanzielle und dauerhafte Verbesserung von pulmonalen und extrapulmonalen Parametern u. a. einer Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen.

In Bezug auf Körpergewicht und BMI z-Scores zeigten sich in der Studie VX11-770-108 statistisch signifikante Verbesserungen. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Bei den Anwendungsgebieten A und B lassen sich vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts.

Hervorzuheben ist die in der Studie VX11-770-108 gezeigte, statistisch signifikante erhebliche Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß (mittlere Senkung um ca. 47 mmol/l). Die Ergebnisse der Studie VX11-770-109 verdeutlichen, dass diese positiven Effekte von Ivacaftor auf die Chloridkonzentration im Schweiß auch über eine längere Behandlungsdauer stabil gehalten werden konnte. Die statistisch signifikante Senkung dieses Parameters wurde im Mittel in der gleichen Größenordnung auch bei den älteren Patienten in den Anwendungsgebieten A und B erreicht. Diese rapide und nachhaltige Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß über die verschiedenen Altersklassen hinweg, verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete A, B und C.

Der statistisch signifikante Anstieg der fäkalen Elastase-1 um knapp 100 µg/g deutet besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet C ansonsten bisher als irreversibel galt (u. a. deswegen wurde dieser Parameter für die Patienten in den Anwendungsgebieten A und B nicht erhoben). Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete eindeutig vorhanden ist. Auch hier unterstützen die Daten der Langzeitstudie VX11-770-109 die Daten der Zulassungsstudie.

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX11-770-108 zeigten sich ebenfalls keine auffälligen Abweichungen zu den Anwendungsgebieten A und B an, sodass für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet C von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Die Langzeitdaten der Studie VX11-770-109 unterstützen die Ergebnisse der Studie VX11-770-108 und zeigen, dass bei einer längeren Behandlungsdauer das gute Verträglichkeitsprofil weiterhin bestehen bleibt.

Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung bei CF-Patienten mit den Gating-Mutationen des Anwendungsgebietes C, d. h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 2 Jahren, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine verlängerte Lebenszeit der Patienten erwartet werden.

Insgesamt zeigten sich in den einzelnen Populationen der Anwendungsgebiete A, B, und C vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor, sodass aus Sicht von Vertex Kriterium 3 der Vergleichbarkeit ebenfalls erfüllt ist und somit die Evidenz wie auch das Ausmaß des Zusatznutzen von den älteren CF-Populationen in den Anwendungsgebieten A und B auf die jüngere CF-Population im vorliegenden Anwendungsgebiet C übertragen werden kann.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor in der vorliegenden Indikation (Anwendungsgebiet C) Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten in ihrer Beurteilung berücksichtigt [3, 20].

### **Fazit:**

Zusammengefasst zeigt sich, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in Anwendungsgebiet A, B und C erfüllt sind. Die Ergebnisse beider Populationen (Patienten im Alter von 2-5 Jahren (Anwendungsgebiet C) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiete A und B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der Population in Anwendungsgebiet A und B auf die Population in Anwendungsgebiet C übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Darüber hinaus liegt neben den vergleichbaren Effekten ein hoher therapeutischer Bedarf einer frühzeitigen Intervention, um in jungen CF-Patienten irreversibel Folgeschäden zu vermeiden oder so lange wie möglich hinauszuzögern. Bei einem frühen Behandlungsbeginn und einer kontinuierlichen Weiterbehandlung der Kinder des Anwendungsgebietes C mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer können die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Es kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor der Kinder im Anwendungsgebiet C mindestens so groß sein wird wie in den Anwendungsgebieten A und B. Untersuchungen von Daten, die über jeweils drei Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden zeigen, dass je früher die Therapie begonnen wird, desto stärker der krankheitsmodifizierende Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion ist [91].

Da keine adäquaten direkten Vergleichsdaten von Ivacaftor und der zVT BSC vorliegen, sondern die gezeigten Effekte der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX11-770-108 und der Folgestudie VX11-770-109 stammen, wird der **Zusatznutzen von Ivacaftor im Anwendungsgebiet C als „nicht quantifizierbar“ eingeschätzt.**

#### 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 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549	nicht quantifizierbar

## **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 durchgeführt.

### **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.*

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierte RCT VX15-770-123 wurde frühzeitig abgebrochen. Die Studie liefert keine adäquaten Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens. Deshalb wurde eine weitere systematische Literaturrecherche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt. In dieser Suche wurde die einarmige Zulassungsstudie VX11-770-108 sowie die dazugehörigen Folgestudie VX11-770-109 identifiziert. Da die Studie VX11-770-108 die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet C von Ivacaftor war und zudem vor der RCT VX15-770-123 geplant und durchgeführt wurde [3], wird die einarmige Studie sowie deren Folgestudie VX11-770-109 als bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

### **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.



#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

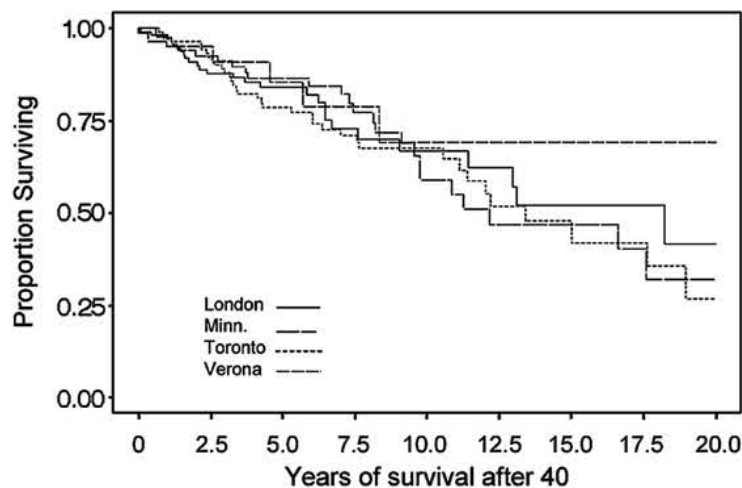
<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

### **FEV<sub>1</sub> als Prädiktor für Mortalität bei CF**

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF-assoziierte Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen [92]. Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien praktisch nicht realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Minn., USA), Toronto (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren [93] und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4-5).



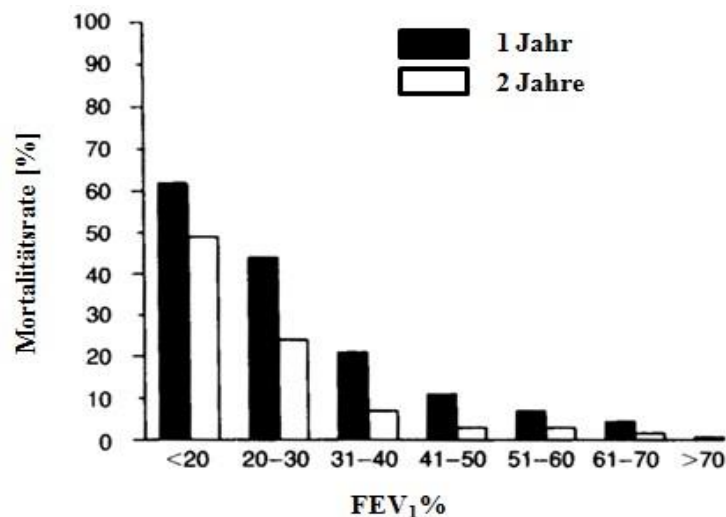
Quelle: [93]

Abbildung 4-5: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. Der Prozentsatz an F508del homozygoten Patienten schwankte zwischen 47 % (London), 45 % (Minn.), 26 % (Toronto) und 9 % (Verona). In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2-1,6 %/Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich [94]. Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung der FEV<sub>1</sub> als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert [30]. Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [95]. Ebenso wird FEV<sub>1</sub> in internationalen Health Technology Assessment-Berichten gemäß einer Untersuchung von Surrogatendpunkten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen [96]. Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV<sub>1</sub> im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV<sub>1</sub>%) [30].

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde FEV<sub>1</sub>% als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert [97]. Abbildung 4-6 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV<sub>1</sub>%.



Quelle: [98]

Abbildung 4-6: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV<sub>1</sub>%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% betrug in dieser Studie 2,0 (95 %-KI: [1,9-2,2],  $p < 0,001$ ). Bei einem FEV<sub>1</sub> < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50 %-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt [98]. Eine weitere Untersuchung [97] berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 ( $p < 0,001$ ) für eine Zunahme von 1 % des FEV<sub>1</sub>%, welches einem HR von 1,8 für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% entspricht.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV<sub>1</sub>% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV<sub>1</sub>% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte [99].

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) [98] wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter das Alter, Geschlecht und der z-Score des altersabhängigen Gewichts), das FEV<sub>1</sub>% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität [34]. Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV<sub>1</sub>%, welches einem HR von 1,5 für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% entspricht. Weitere Untersuchungen [100, 101] zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität.

Vor diesem Hintergrund sei hier auf aktuelle Untersuchungen von Registerdaten zu Ivacaftor über 5 Jahre aus den USA und dem Vereinigten Königreich (United Kingdom; UK) hingewiesen, die zeigen, dass die Therapie mit Ivacaftor mit signifikanten Überlebensvorteilen assoziiert ist [79].

Die allgemeine Akzeptanz des FEV<sub>1</sub>% 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 FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt [30]. Im Rahmen einer Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das BfArM für den Parameter FEV<sub>1</sub>% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen [32].

### **Der Körpergewicht z-Score als Prädiktor für Mortalität bei CF**

Der z-Score für das Körpergewicht gilt als bedeutender Prädiktor für die Mortalität. In der Arbeit von Liou et al. (2001) [34] zeigte sich dieser altersadjustierte Körpergewicht z-Score mittels zweier multivariater Modelle als signifikanter Parameter in beide Richtungen - sowohl für das Überleben (Odds Ratio: 1,50) als auch für die Mortalität (HR: 0,75).

#### 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 4-114: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen
VX15-770-123	[59]	[56-58]	keine
VX11-770-108	[68]	[63, 64, 69]	[70]
VX11-770-109	[71]	[65-67]	[72]

#### 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. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 50 mg/75 mg Granulat im Beutel (Stand: April 2019). 2019.
2. 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 neues Anwendungsgebiet. 2016.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0034/G. 2015.
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2019). 2019.
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten (Stand: Januar 2019). 2019.
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel (Stand: Januar 2019). 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2019-B-073). 2019.
8. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. 2016.
9. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, editors. Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin) 2000. p. 173-94.
10. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1:148-57.
11. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):147-57.
12. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162:808-12 e1.

13. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
14. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155:623-8 e1.
15. 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 (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
16. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):129-34.
17. Brody AS, Nagle S, Hug C, Marigowda G, Waltz D, Goldin J, et al. S93 Effect of lumacaftor/ivacaftor on total, bronchiectasis, and air trapping computed tomography (ct) scores in children homozygous for f508del-cftr: exploratory imaging substudy. 2017:A57.1-A.
18. Nagle S, Brody AS, Woods J, Johnson KM, Wang L, Marigowda G, et al. P254 Feasibility of ultrashort echo time (ute) mri to evaluate the effect of lumacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis (cf) homozygous for f508del. 2017:A221.2-A.
19. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med.* 2009;103(6):793-9.
20. Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). ICH E11 (R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5. 2017.
21. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;183(6):752-8.
22. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2013;41(3):507-22.
23. Husemann K, Kohlhäufel M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe* 2015;6:490-9.

24. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
25. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med*. 2010;104(12):1834-42.
26. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams AM, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(1):60-7.
27. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69(1):39-45.
28. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66(6):481-8.
29. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(9):1216-25.
30. 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.
31. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66:680-5.
32. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
33. 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.
34. 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.
35. 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.



36. 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 neues Anwendungsgebiet. 2015.
37. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital and Health Statistics*. 2002;11(246):1-190.
38. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *European respiratory review* : an official journal of the European Respiratory Society. 2013;22:205-16.
39. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62:360-7.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
47. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8:50-9.

48. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
49. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;145:322-6.
50. Dominguez-Munoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119-30.
51. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373:1891-904.
52. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatric research*. 1986;20(3):209-13.
53. Sarles J, Barthelémy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2):F118-22.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2017.
55. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztlbl*. 2007;102(25):A 1832-42.
56. ClinicalTrials.gov. NCT02742519 - 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; 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02742519>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
57. E.U. Clinical Trials Register. EudraCT 2015-001267-39 - A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation; 2016. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001267-39/FR>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
58. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). EUCTR2015-001267-39-FR - A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long-term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation; 2017. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001267-39-FR>. Aufgerufen am: 07.06.2019.

59. Vertex Pharmaceuticals Inc. Abbreviated Clinical Study Report. Protocol VX15-770-123. A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long-term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation. 2018.
60. 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.
61. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010;363:1991-2003.
62. Altes TA, Johnson MA, Miller GW, Flors L. Hyperpolarized Gas MRI of Ivacaftor Therapy in Persons With Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. 2012.
63. ClinicalTrials.gov. NCT01705145 - Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation; 2016. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
64. E. U. Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000204-15 - A Phase 3, 2 Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation; 2013. Adresse: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000204-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15). Aufgerufen am: 07.06.2019.
65. ClinicalTrials.gov. NCT01946412 - Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation; 2017. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
66. E. U. Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000386-20 - A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; 2013. Adresse: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000386-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20). Aufgerufen am: 07.06.2019.
67. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). EUCTR2012-000386-20-GB - A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; 2015. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/>. Aufgerufen am: 07.06.2019.

68. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX11-770-108. A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR-Gating Mutation. 2014.
69. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). NCT01705145 - Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation; 2017. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705145>. Aufgerufen am: 20.06.2019.
70. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelmann WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(2):107-15.
71. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX11-770-109. A Phase 3, 2-arm, Roll-over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation. 2016.
72. Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelmann WE, Sawicki GS, et al. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5years (KLIMB). *J Cyst Fibros*. 2019.
73. Davis SD. Neonatal and pediatric respiratory diagnostics. *Respiratory care*. 2003;48:367-84; discussion 84-5.
74. Kerby GS, Rosenfeld M, Ren CL, Mayer OH, Brumback L, Castile R, et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:597-605.
75. Sly PD, Robertson CF. A review of pulmonary function testing in children. *J Asthma*. 1990;27:137-47.
76. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15 e1.
77. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1:158-63.
78. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014;52:47-57.
79. 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.

80. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107:1-13.
81. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:161-6.
82. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:578-85.
83. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):69-74.
84. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(No. 3):271-80.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.
86. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
87. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S57-63.
88. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.
89. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
90. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(5):342-9.
91. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;16(2):209-16.

92. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1997;41:161-5.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Mangiapane S, Garrido MV. *Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung*. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Ivacaftor.mp.	348
2	Kalydeco.mp.	41
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	83
4	[873054-44-5.rn.]	0
5	1 or 2 or 3 or 4	378
6	exp Cystic Fibrosis/	1499
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	5215
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	112
9	mucovisc#dosis.mp.	38
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	95
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	5349
13	5 and 12	301
14	remove duplicates from 13	<b>121</b>



<b>Datenbankname</b>	Medline
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	-

#	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	<b>527</b>

<b>Datenbankname</b>	Embase
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	-

#	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	<b>1394</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach weiteren Untersuchungen entspricht der „Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“. Für die Suchstrategien in den jeweiligen Datenbanken siehe Anhang 4-A1.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Suchstrategie</b>	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Other Terms]
<b>Treffer</b>	<b>130</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Suchstrategie</b>	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Search Term]
<b>Treffer</b>	<b>67</b>

<b>Studienregister</b>	WHO – ICTRP Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Suchstrategie</b>	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR VX AND 770 OR 873054-44-5 [Search Term]
<b>Treffer</b>	<b>67</b>

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2019
<b>Suchstrategie</b>	(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Textfelder] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Title] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Active Substance] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Product name/code]
<b>Treffer</b>	<b>29</b>

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach weiteren Untersuchungen entspricht der „Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“. Für die Suchstrategien in den jeweiligen Registern siehe Anhang 4-B1.

### 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.	Population
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.	Population
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	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

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
9	Heltshel SL, Rowe SM, Skalland M, Baines A, Jain M, Goal Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Ivacaftor-treated Patients with Cystic Fibrosis Derive Long-Term Benefit Despite No Short-Term Clinical Improvement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;197(11):1483-6.	Publikationstyp
10	Martin de Vicente C, Garcia Romero R. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis: Improvement of liver cirrhosis, nutritional status and respiratory function. Efectividad de ivacaftor en la fibrosis quística: mejoría de la cirrosis hepática y de los parámetros nutricionales y respiratorios. 2019.	Publikationstyp
11	Sermet-Gaudelus I, de Blic J, LeBourgeois M, Pranke I, Edelman A, Ramsey BW. Potentiating and correcting mutant CFTR in patients with cystic fibrosis. European Respiratory Monograph. 2014;64:129-49.	Publikationstyp

#### 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

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	Abou Alaiwa MH, Launspach JL, Grogan B, Carter S, Zabner J, Stoltz DA, et al. Ivacaftor-induced sweat chloride reductions correlate with increases in airway surface liquid pH in cystic fibrosis. JCI insight. 2018;3(15).	Endpunkte
2	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]. Pediatric pulmonology. 2009;44 Suppl 32(S 32):296.	Publikationstyp
3	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]. New England Journal of Medicine. 2010;363(21):1991.	Population
4	Anonymous. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood. 2019;104(1):75.	Publikationstyp
5	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;73(8):731-40.	Studientyp

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
6	Carrion A, Borowitz DS, Freedman SD, Siracusa CM, Goralski JL, Hadjiliadis D, et al. Reduction of Recurrence Risk of Pancreatitis in Cystic Fibrosis With Ivacaftor: Case Series. <i>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition</i> . 2018;66(3):451-4.	Population
7	Donaldson SH, Laube BL, Corcoran TE, Bhambhani P, Zeman K, Ceppe A, et al. Effect of ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR. <i>JCI insight</i> . 2018;3(24).	Population
8	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
9	Guerra L, D'Oria S, Favia M, Castellani S, Santostasi T, Polizzi AM, et al. CFTR-dependent chloride efflux in cystic fibrosis mononuclear cells is increased by ivacaftor therapy. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2017;52(7):900-8.	Population
10	Guimbello J, Solomon GM, Baines A, Heltshe SL, VanDalfsen J, Joseloff E, et al. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis patients with non-G551D gating mutations. <i>Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2019;18(1):102-9.	Population
11	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
12	Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Kading M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. <i>Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2013;12(6):599-603.	Population
13	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
14	Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2017;195(12):1617-28.	Population
15	Hubert D, Dehillotte C, Munck A, David V, Baek J, Mely L, et al. Retrospective observational study of French patients with cystic fibrosis and a Gly551Asp-CFTR mutation after 1 and 2 years of treatment with ivacaftor in a real-world setting. <i>Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2018;17(1):89-95.	Population



Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
16	Hubert D, Dehillotte C, Munck A, David V, Baek J, Mely L, et al. Retrospective observational study of French patients with cystic fibrosis and a Gly551Asp-CFTR mutation after 1 and 2 years of treatment with ivacaftor in a real-world setting. <i>Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2018;17(1):89-95.	Population <sup>a</sup>
17	Kane M, Gonska T, Jensen R, Avolio J, Klingel M, Stanojevic S, et al. Lung clearance index response in patients with CF with class III CFTR mutations. <i>Thorax</i> . 2016;71(5):476-7.	Population
18	Martin de Vicente C, Garcia Romero R. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis: Improvement of liver cirrhosis, nutritional status and respiratory function. <i>Efectividad de ivacaftor en la fibrosis quística: mejora de la cirrosis hepática y de los parámetros nutricionales y respiratorios</i> . 2019.	Publikationstyp
19	Mondal P, Loyson A, Lascano J, Hegde S. Ivacaftor Therapy in CF Patients: Single Center Experience. <i>Advances in medicine</i> . 2014;2014:947923.	Population
20	Nagy B, Jr., Bene Z, Fejes Z, Heltshe SL, Reid D, Ronan NJ, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) levels inversely correlate with lung function improvement (delta FEV1) in cystic fibrosis patients receiving ivacaftor treatment. <i>Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2019;18(2):271-7.	Population
21	Ronan NJ, Einarsson GG, Twomey M, Mooney D, Mullane D, NiChroinin M, et al. CORK Study in Cystic Fibrosis: Sustained Improvements in Ultra-Low-Dose Chest CT Scores After CFTR Modulation With Ivacaftor. <i>Chest</i> . 2018;153(2):395-403.	Population
22	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
23	Singh SB, McLearn-Montz AJ, Milavetz F, Gates LK, Fox C, Murry LT, et al. Pathogen acquisition in patients with cystic fibrosis receiving ivacaftor or lumacaftor/ivacaftor. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2019.	Population
24	Stallings VA, Sainath N, Oberle M, Bertolaso C, Schall JJ. Energy Balance and Mechanisms of Weight Gain with Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis Gating Mutations. <i>The Journal of Pediatrics</i> . 2018;201:229-37.e4.	Population
a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 15, das in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.		

#### 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>Clinical Trials.GOV*</i>			
1	NCT03894657	Assistance Publique - Hopitaux de Paris. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657</a>	Population
2	NCT03475381	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Effi-Stat Societe Francaise de la Mucoviscidose. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381</a>	Population
3	NCT02194881	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881</a>	Population
4	NCT03659214	Assistance Publique - Hopitaux de Paris VERTEX Pharmaceutical. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214</a>	Population
5	NCT02039986	Children's Hospital of Philadelphia. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986</a>	Population
6	NCT02141464	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464</a>	Population
7	NCT03795363	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363</a>	Population
8	NCT03783286	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor Treatment in 1 to 2 Year Old CF Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT02392702	Concert Pharmaceuticals. 2015 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702</a>	Population
10	NCT02599792	Concert Pharmaceuticals. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792</a>	Population
11	NCT03506061	Emory University National Heart LaBIN. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: iPS Cell Response to CFTR Modulators. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061</a>	Population
12	NCT03045523	Galapagos NV. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523</a>	Population
13	NCT03474042	Galapagos NV. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042</a>	Population
14	NCT02965326	Hopital Necker-Enfants Malades Association Mucoviscidose-ABCf2 Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326</a>	Intervention
15	NCT02807415	Hannover Medical School Heidelberg University University of Giessen. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415</a>	Population
16	NCT03652090	Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale FA. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090</a>	Intervention
17	NCT03859531	Karolinska University Hospital Hadassah Medical Organization Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531</a>	Population
18	NCT02653027	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027</a>	Population
19	NCT02858843	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT01549314	Massachusetts General Hospital Boston Childrens Hospital. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314</a>	Population
21	NCT02934698	Medical University of South Carolina Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698</a>	Population
22	NCT03445793	National Jewish Health. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793</a>	Population
23	NCT02275936	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936</a>	Population
24	NCT02724527	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527</a>	Population
25	NCT02589236	Nivalis Therapeutics IMS. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236</a>	Population
26	NCT03258424	Proteostasis Therapeutics I. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424</a>	Intervention
27	NCT03140527	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527</a>	Population
28	NCT02718495	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495</a>	Population
29	NCT03591094	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Secretary Coil?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789</a>	Population
31	NCT03390985	Tanja Gonska The Hospital for Sick Children. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985</a>	Population
32	NCT01937325	The Alfred. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325</a>	Population
33	NCT03956589	University Hospital A. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589</a>	Population
34	NCT03357562	University Hospital BMoHF. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562</a>	Intervention
35	NCT03565692	University Hospital BStFadLM. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692</a>	Population
36	NCT03512119	University Hospital SF. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119</a>	Population
37	NCT01951833	University Hospital St Luc BKL. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833</a>	Intervention
38	NCT02135432	University of Alabama at Birmingham. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: TOPIC Trial for COPD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432</a>	Population
39	NCT03256799	University of Alabama at Birmingham. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799</a>	Population
40	NCT03256968	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968</a>	Population
41	NCT03587961	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Personalized Theratyping Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961</a>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT03251911	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911</a>	Population
43	NCT03624101	University of Alabama at Birmingham. 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101</a>	Population
44	NCT03439865	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865</a>	Population
45	NCT02997020	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020</a>	Population
46	NCT03085485	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBINVPI. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485</a>	Population
47	NCT02821130	University of British Columbia. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Orkambi Exercise Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130</a>	Population
48	NCT01784419	University of California SF. 2014 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140</a>	Population
50	NCT00966602	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602</a>	Population
51	NCT01060566	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566</a>	Population
52	NCT01018368	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368</a>	Population
53	NCT01153542	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Desipramine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
54	NCT01208285	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2011 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285</a>	Population
55	NCT01216046	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046</a>	Population
56	NCT01381289	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: VX-770 Expanded Access Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289</a>	Population
57	NCT01768663	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663</a>	Population
58	NCT01888393	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393</a>	Population
59	NCT02015507	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507</a>	Population
60	NCT01899105	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105</a>	Population
61	NCT01910415	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415</a>	Population
62	NCT01685801	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801</a>	Population
63	NCT01807923	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923</a>	Population

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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211</a>	Population
65	NCT01807949	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2016 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949</a>	Population
66	NCT01931839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839</a>	Population
67	NCT01897233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233</a>	Population
68	NCT03029455	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455</a>	Population
69	NCT02514473	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473</a>	Population
70	NCT02875366	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366</a>	Population
71	NCT02390219	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219</a>	Population
72	NCT03486236	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236</a>	Population



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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT01531673	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673</a>	Population
74	NCT02070744	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744</a>	Population
75	NCT02392234	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234</a>	Population
76	NCT02347657	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657</a>	Population
77	NCT02516410	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410</a>	Population
78	NCT02508207	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207</a>	Population
79	NCT02722057	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco in Patients With Cystic Fibrosis Who Have an R117H-CFTR Mutation, Including Pediatric Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057</a>	Population
80	NCT02951182	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	NCT02971839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839</a>	Population
82	NCT02445053	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208</a>	Population
84	NCT02823470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470</a>	Population
85	NCT03150719	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719</a>	Population
86	NCT03061331	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331</a>	Population
87	NCT02544451	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451</a>	Population
88	NCT02953314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314</a>	Population
89	NCT02709109	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90	NCT02797132	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132</a>	Population
91	NCT03691779	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779</a>	Population
92	NCT03278314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314</a>	Population
93	NCT02565914	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914</a>	Population
94	NCT03625466	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466</a>	Population
95	NCT03460990	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990</a>	Population
96	NCT03633526	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526</a>	Population
97	NCT02412111	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111</a>	Population
98	NCT02951195	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	NCT02725567	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age and Have a CFTR Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567</a>	Population
100	NCT03125395	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395</a>	Population
101	NCT03068312	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312</a>	Population
102	NCT03559062	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062</a>	Population
103	NCT03601637	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637</a>	Population
104	NCT03537651	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651</a>	Population
105	NCT03224351	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351</a>	Population
106	NCT03525548	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548</a>	Population
107	NCT03447249	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
108	NCT03447262	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262</a>	Population
109	NCT03227471	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471</a>	Population
110	NCT03277196	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196</a>	Population
111	NCT03525444	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444</a>	Population
112	NCT03525574	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574</a>	Population
113	NCT03911713	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713</a>	Population
114	NCT03912233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233</a>	Population
115	NCT03768089	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089</a>	Population
116	NCT00909727	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727</a>	Population
117	NCT00457821	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT00909532	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532</a>	Population
119	NCT01262352	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352</a>	Population
120	NCT01161537	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537</a>	Population
121	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470</a>	Population
122	NCT01614457	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457</a>	Population
123	NCT01117012	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012</a>	Population
124	NCT00953706	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706</a>	Population
125	NCT01705145	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145</a>	Studientyp
126	NCT01863238	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT01946412	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412</a>	Studientyp
128	NCT01707290	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290</a>	Population
129	NCT02871778	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Parion Sciences. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
130	2013-004595-35	Bayer AG. 2014 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35</a>	Population
131	2015-002677-38	Celtaxsys Inc.. 2016 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38</a>	Intervention
132	2015-003292-30	Galapagos NV. 2016 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, open-label study of two doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the S1251N mutation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30</a>	Intervention
133	2015-003291-77	Galapagos NV. 2016 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, open label study of multiple doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77</a>	Population
134	2015-002192-23	Gilead Sciences I. 2016 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23</a>	Population
135	2016-001785-29	St.Vincent's University Hospital. 2016 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
136	2016-001619-19	UMC Utrecht. 2017 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Genistein as an add-on treatment for CF?. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19</a>	Population
137	2016-001440-18	university medical center utrecht. 2018 Mai 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in cystic fibrosis patients and healthy controls. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18</a>	Population
138	2014-000817-30	University Medical Centre Utrecht. 2014 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30</a>	Population
139	2008-007479-26	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2009 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibr. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26</a>	Population <sup>a</sup>
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
140	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662</a>	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>			
-			
<p>a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 116, das in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird. * Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</p>			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV*</i>			
1	NCT03894657	Assistance Publique - Hopitaux de Paris. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657</a>	Population
2	NCT03475381	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Effi-Stat Societe Francaise de la Mucoviscidose. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381</a>	Population
3	NCT02194881	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881</a>	Population
4	NCT03659214	Assistance Publique - Hopitaux de Paris VERTEX Pharmaceutical. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214</a>	Population
5	NCT02039986	Children's Hospital of Philadelphia. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986</a>	Population
6	NCT02141464	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464</a>	Population
7	NCT03795363	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363</a>	Population
8	NCT03783286	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor Treatment in 1 to 2 Year Old CF Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286</a>	Population
9	NCT02392702	Concert Pharmaceuticals. 2015 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702</a>	Population
10	NCT02599792	Concert Pharmaceuticals. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792</a>	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT03506061	Emory University National Heart LaBIN. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: iPS Cell Response to CFTR Modulators. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061</a>	Population
12	NCT03045523	Galapagos NV. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523</a>	Population
13	NCT03474042	Galapagos NV. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042</a>	Population
14	NCT02965326	Hopital Necker-Enfants Malades Association Mucoviscidose-ABCF2 Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326</a>	Intervention
15	NCT02807415	Hannover Medical School Heidelberg University University of Giessen. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415</a>	Population
16	NCT03652090	Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale FA. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090</a>	Intervention
17	NCT03859531	Karolinska University Hospital Hadassah Medical Organization Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531</a>	Population
18	NCT02653027	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027</a>	Population
19	NCT02858843	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843</a>	Population
20	NCT01549314	Massachusetts General Hospital Boston Childrens Hospital. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314</a>	Population
21	NCT02934698	Medical University of South Carolina Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	NCT03445793	National Jewish Health. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793</a>	Population
23	NCT02275936	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936</a>	Population
24	NCT02724527	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527</a>	Population
25	NCT02589236	Nivalis Therapeutics IMS. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236</a>	Population
26	NCT03258424	Proteostasis Therapeutics I. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424</a>	Intervention
27	NCT03140527	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527</a>	Population
28	NCT02718495	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495</a>	Population
29	NCT03591094	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094</a>	Population
30	NCT02310789	Richard Barry Moss Stanford University. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789</a>	Population
31	NCT03390985	Tanja Gonska The Hospital for Sick Children. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT01937325	The Alfred. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325</a>	Population
33	NCT03956589	University Hospital A. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589</a>	Population
34	NCT03357562	University Hospital BMoHF. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562</a>	Intervention
35	NCT03565692	University Hospital BStFadIM. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692</a>	Population
36	NCT03512119	University Hospital SF. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119</a>	Population
37	NCT01951833	University Hospital St Luc BKL. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833</a>	Intervention
38	NCT02135432	University of Alabama at Birmingham. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: TOPIC Trial for COPD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432</a>	Population
39	NCT03256799	University of Alabama at Birmingham. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799</a>	Population
40	NCT03256968	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968</a>	Population
41	NCT03587961	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Personalized Theratyping Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961</a>	Intervention
42	NCT03251911	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911</a>	Population
43	NCT03624101	University of Alabama at Birmingham. 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	NCT03439865	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865</a>	Population
45	NCT02997020	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020</a>	Population
46	NCT03085485	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBINVPI. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485</a>	Population
47	NCT02821130	University of British Columbia. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Orkambi Exercise Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130</a>	Population
48	NCT01784419	University of California SF. 2014 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140</a>	Population
50	NCT00966602	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602</a>	Population
51	NCT01060566	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566</a>	Population
52	NCT01018368	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368</a>	Population
53	NCT01153542	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Desipramine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542</a>	Population
54	NCT01208285	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2011 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285</a>	Population
55	NCT01216046	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	NCT01381289	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: VX-770 Expanded Access Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289</a>	Population
57	NCT01768663	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663</a>	Population
58	NCT01888393	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393</a>	Population
59	NCT02015507	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507</a>	Population
60	NCT01899105	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105</a>	Population
61	NCT01910415	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415</a>	Population
62	NCT01685801	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801</a>	Population
63	NCT01807923	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923</a>	Population
64	NCT01225211	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211</a>	Population
65	NCT01807949	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2016 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	NCT01931839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839</a>	Population
67	NCT01897233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233</a>	Population
68	NCT03029455	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455</a>	Population
69	NCT02514473	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473</a>	Population
70	NCT02875366	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366</a>	Population
71	NCT02390219	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219</a>	Population
72	NCT03486236	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236</a>	Population
73	NCT01531673	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673</a>	Population
74	NCT02070744	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744</a>	Population

---

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

---

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75	NCT02392234	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234</a>	Population
76	NCT02347657	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657</a>	Population
77	NCT02516410	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410</a>	Population
78	NCT02508207	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207</a>	Population
79	NCT02722057	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco in Patients With Cystic Fibrosis Who Have an R117H-CFTR Mutation, Including Pediatric Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057</a>	Population
80	NCT02951182	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182</a>	Population
81	NCT02971839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839</a>	Population
82	NCT02445053	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053</a>	Population



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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	NCT02730208	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208</a>	Population
84	NCT02823470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470</a>	Population
85	NCT03150719	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719</a>	Population
86	NCT03061331	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331</a>	Population
87	NCT02544451	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451</a>	Population
88	NCT02953314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314</a>	Population
89	NCT02709109	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109</a>	Population
90	NCT02797132	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132</a>	Population
91	NCT03691779	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
92	NCT03278314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314</a>	Population
93	NCT02742519	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519</a>	Studientyp
94	NCT02565914	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914</a>	Population
95	NCT03625466	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466</a>	Population
96	NCT03460990	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990</a>	Population
97	NCT03633526	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526</a>	Population
98	NCT02412111	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111</a>	Population
99	NCT02951195	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195</a>	Population
100	NCT02725567	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age and Have a CFTR Gating Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	NCT03125395	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395</a>	Population
102	NCT03068312	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312</a>	Population
103	NCT03559062	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062</a>	Population
104	NCT03601637	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637</a>	Population
105	NCT03537651	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651</a>	Population
106	NCT03224351	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351</a>	Population
107	NCT03525548	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548</a>	Population
108	NCT03447249	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249</a>	Population
109	NCT03447262	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262</a>	Population
110	NCT03227471	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT03277196	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196</a>	Population
112	NCT03525444	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444</a>	Population
113	NCT03525574	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574</a>	Population
114	NCT03911713	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713</a>	Population
115	NCT03912233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233</a>	Population
116	NCT03768089	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089</a>	Population
117	NCT00909727	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727</a>	Population
118	NCT00457821	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821</a>	Population
119	NCT00909532	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532</a>	Population
120	NCT01262352	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	NCT01161537	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537</a>	Population
122	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470</a>	Population
123	NCT01614457	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457</a>	Population
124	NCT01117012	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012</a>	Population
125	NCT00953706	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706</a>	Population
126	NCT01863238	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238</a>	Population
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290</a>	Population
128	NCT02871778	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Parion Sciences. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35</a>	Population
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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38</a>	Intervention
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30</a>	Intervention
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77</a>	Population
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23</a>	Population
134	2016-001785-29	St.Vincent's University Hospital. 2016 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29</a>	Population
135	2016-001619-19	UMC Utrecht. 2017 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Genistein as an add-on treatment for CF?. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19</a>	Population
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30</a>	Population
138	2008-007479-26	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2009 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibr. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26</a>	Population <sup>a</sup>
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
139	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662</a>	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>			
-			
<p>a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 117, das in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.</p> <p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  Clinical Trials.GOV: Last Update Posted  EU Clinical Trials Register: Start Date  International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on  PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</p>			

**Anhang 4-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 4-115 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 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-770-123

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 3 und 5 Jahren und einer Gating-Mutation im CFTR-Gen.</p> <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 3 und 5 Jahren zu Beginn der Studie und einer Gating-Mutation im CFTR-Gen, gemessen am LCI.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Krankheitsprogression gemessen an Veränderungen im CT-Scan bei Patienten zwischen 3 und 5 Jahren mit CF und einer Gating-Mutation im CFTR-Gen.</li> <li>• Untersuchung der Krankheitsprogression gemessen an Veränderungen in der Pankreasfunktion bei Patienten zwischen 3 und 5 Jahren mit CF und einer Gating-Mutation im CFTR-Gen.</li> <li>• Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten zwischen 3 und 5 Jahren mit CF und einer Gating-Mutation im CFTR-Gen.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Zweiarmige, zweiteilige (Part 1 und Part 2), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie der Phase-IIIb mit anschließender offener Behandlungsphase.</p> <p><b>Part 1:</b></p> <p>Nach einer Screeningphase von 28 Tagen wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um eine von zwei Behandlungssequenzen während Part 1 (Tag 1 bis Woche 24) zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungssequenz 1: Placebo für 8 Wochen in der Behandlungsphase 1 gefolgt von einer 8-wöchigen Washout-Phase und einer gewichtsabhängigen Dosis von Ivacaftor für 8 Wochen in der</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsphase 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungssequenz 2: Eine gewichtsabhängige Dosis von Ivacaftor für 8 Wochen in der Behandlungsphase 1 gefolgt von einer 8-wöchigen Washout-Phase und Placebo für 8 Wochen in Behandlungsphase 2</li> </ul> <p><b>Part 2:</b></p> <p>Part 2 war eine Open-Label Phase, in der die Patienten gewichtsabhängige Dosen von Ivacaftor erhielten. Nachdem Part 1 abgeschlossen war, begannen die Patienten direkt im Anschluss mit Part 2 der Studie (Woche 24 bis Woche 144). 4 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gab es ein telefonisches Follow-Up.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 01 (Studienprotokoll Version 2.0 vom 07.08.2015):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass die regelmäßige Leberfunktionstest (LFT)-Überwachung beendet werden kann, wenn die LFT-Werte auf die Ausgangswerte zurückgehen</li> </ul> <p><b>Amendment 02 (Studienprotokoll Version 3.0 vom 27.10.2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlängerung der Screeningphase und Wiederholungen der Bewertung der Screeningphase wurden erlaubt, um Flexibilität der Studienzentren zu erhöhen</li> <li>• Anpassungen der Formulierungen bzgl. des MBW-Test, um die Eignung der Patienten nach der Screeningphase sowie zu befolgende Prozesse zu verdeutlichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ersetzen von LCI durch MBW wo zutreffend</li> <li>○ Einstufung eines Patienten als Screening-Misserfolg, wenn kein MBW durchgeführt werden konnte</li> <li>○ Alle MBW werden mit mehreren Wiederholungen pro Visite durchgeführt und der durchschnittliche LCI-Wert der Visiten in Part 1 und Part 2 wird mit allen akzeptablen Replikaten berechnet</li> <li>○ Es werden bei jeder Visite mindesten 3 MBW-Tests durchgeführt, um die durchschnittlichen LCI-Werte zu berechnen</li> <li>○ Die durchschnittlichen LCI-Werte werden von den Sponsoren oder einem vom Sponsor Bevollmächtigten auf Basis der akzeptablen Replikate berechnet</li> <li>○ Der MBW-Test wird vor der Spirometrie durchgeführt</li> <li>○ Dauer der MBW-Bewertung wird entfernt</li> </ul> </li> <li>• Anpassung der Formulierungen an derzeitige gebräuchliche Praktiken in Bezug auf die CFTR-Genotypisierung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bzgl. der Nutzung von Informationen zur CFTR-Genotypisierung aus vorherigen Laborberichten, falls die Ergebnisse der beim Screening durchgeführten Genotypisierung zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht vorliegen</li> <li>○ Klarstellung, dass Patienten, deren Genotypisierungs-Ergebnisse nicht den Einschlusskriterien entsprechen, aus der Studie ausgeschlossen werden müssen und nicht zum FAS gezählt werden</li> <li>• Klarstellung, dass die augenärztliche Untersuchung (Ophthalmologic Examination; OE) im Rahmen des Screenings nicht wiederholt werden muss, wenn Unterlagen einer Untersuchung aus dem Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening vorliegen. Patienten mit einer dokumentierten beidseitigen Entfernung der Augenlinse müssen sich der OE nicht aussetzen</li> <li>• Klarstellung einiger Punkte, um die richtige Dosierung von Ivacaftor sicherzustellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Dosis von Ivacaftor kann zu Beginn der zweiten Behandlungsphase in Part 1 angepasst werden, um eine dem Körpergewicht angepasste Dosierung zu gewährleisten</li> <li>○ Während der 8-wöchigen Behandlungsphasen wird die Dosierung des Studienmedikaments nicht angepasst</li> <li>○ Während Part 2 werden die 50 mg und die 75 mg Dosis von Ivacaftor als Granulat in Beuteln verabreicht</li> <li>○ Die 150 mg Dosierung von Ivacaftor wird als zwei 75 mg Dosierungen in Beuteln verabreicht, kann aber nach Absprache mit dem medizinischen Monitor auch als Tablette verabreicht werden</li> </ul> </li> <li>• Klarstellung bzgl. der Anleitung der einzelnen Studienzentren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten können ihre Erhebungen bei den Studienvisiten an Tag 1 und in Woche 96 über einen Zeitraum von zwei Tagen vornehmen</li> <li>○ Alle Erhebungen der Studienvisiten an Tag 1, Woche 16 und Woche 24 müssen beendet sein, bevor das Studienmedikament verabreicht wird</li> <li>○ Symptom-bezogene körperliche Untersuchungen und eine Überprüfung der Vitalwerte können durchgeführt werden, wenn es durch den Prüfarzt oder den Gesundheitsversorger für nötig befunden wird</li> </ul> </li> <li>• Hinzufügen der Anweisung, dass, falls unter außergewöhnlichen Umständen Blutproben durch ein lokales Labor genommen oder analysiert werden müssen, zunächst die Erlaubnis des medizinischen Monitors eingeholt werden muss</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 03 (Studienprotokoll Version 4.0 vom 12.04.2017):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung der Firma Vertex, die Rekrutierung zu stoppen und die schon rekrutierten Patienten zu geeigneten Zeitpunkten von der Studie auszuschließen, um die Studie zu beenden</li> <li>• Überarbeitung der geplanten statistischen Analysen aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männlich oder weiblich mit einer bestätigten CF-Diagnose, definiert als Schweißchlorid-Wert <math>\geq 60</math> mmol/l mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese <u>oder</u> 2 CF-verursachende Mutationen (alle wie in der Patientenakte dokumentiert) <u>und</u> klinische Manifestation von CF</li> <li>2. Eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P oder G1349D</li> <li>3. Alter zwischen 3 und 5 Jahren bei Screening und Tag 1</li> <li>4. Körpergewicht <math>\geq 8</math> kg und <math>\leq 25</math> kg bei Screening und Tag 1</li> <li>5. Hämatologische, Serum-Chemie-, Gerinnungs-Ergebnisse bei Screening ohne klinisch signifikante Abnormalitäten oder begleitende Erkrankungen, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Studienbewertung mittels LCI und CT-Scan beeinträchtigen würden</li> <li>6. Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten die Einverständniserklärung unterzeichnen und die zugehörige Einwilligung musste wo zutreffend vom Patienten eingeholt werden</li> <li>7. Im Ermessen des Prüfarztes mussten die Eltern oder der gesetzliche Vormund in der Lage gewesen sein, Protokoll-Anforderungen, -Restriktionen und – Instruktionen zu verstehen und die Eltern oder der gesetzliche Vormund sollten in der Lage gewesen sein zu gewährleisten, dass der Patient wie geplant an der Studie teilnimmt und diese höchstwahrscheinlich beendet</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse oder die Nutzung von LCI- oder CT-Scan-Auswertungen hätte beeinflussen können oder den Patienten bei Verabreichung des Studienmedikaments einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt hätte</li> <li>2. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Änderungen der Therapie (inklusive Antibiotika) für pulmonale</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Jegliche klinisch signifikante abnormale Laborwerte beim Screening, welche im Ermessen des Prüfarztes die Studiauswertung beeinflussen würden oder den Patienten einem übermäßigen Risiko aussetzen würden</li> <li>4. Abnormale Leberfunktionswerte bei Screening, definiert als das <math>\geq 3</math>-Fache der Obergrenze des Normalbereichs bei drei oder mehr der folgenden Werte: Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (ALP), <math>\gamma</math>-Glutamyltranspeptidasen (GGT), Gesamt-Bilirubin</li> <li>5. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation</li> <li>6. Jegliche klinisch signifikante „nicht-CF-bezogene“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1; „Erkrankung“ war definiert als ein akuter (schwerer oder nicht schwerer) Zustand (z. B. Gastroenteritis)</li> <li>7. Einnahme von jeglichem moderaten oder starken Induktor oder Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP) 3A innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1</li> <li>8. Teilnahme an einer klinischen Studie, bei der entweder ein Prüfmedikament oder bereits vermarktetes Medikament innerhalb von 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten (welches von beiden länger dauerte oder wie von den lokalen Anforderungen vorgegeben) vor Screening verabreicht wurde</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (7 Zentren in Australien, Kanada und UK)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Part 1</b></p> <p>Behandlungsphase 1 (Tag 1 – Woche 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungssequenz 1: Placebo alle 12 Stunden oral verabreicht</li> <li>• Behandlungssequenz 2: Ivacaftor alle 12 Stunden als 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg an Tag 1) oder 75 mg (Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg und &lt; 25 kg an Tag 1) Dosis oral verabreicht als Granulat in Kapseln</li> </ul> <p>Washout-Phase (Woche 8 – Woche 16)</p> <p>Behandlungsphase 2 (Woche 16 – Woche 24)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungssequenz 1: Ivacaftor alle 12 Stunden als 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg an Tag 1) oder 75 mg (Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg und &lt; 25 kg an Tag 1) Dosis oral verabreicht als Granulat in Kapseln</li> <li>• Behandlungssequenz 2: Placebo alle 12 Stunden oral verabreicht</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Part 2</b></p> <p>Ivacaftor alle 12 Stunden als 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg zu Beginn von Part 2), 75 mg (Körpergewicht ≥ 14 kg und &lt; 25 kg zu Beginn von Part 2) oder 150 mg (Körpergewicht ≥ 25 kg zu Beginn von Part 2) Dosis oral verabreicht als Granulat in Beuteln.</p> <p>Zusätzliche Richtlinien für die Gabe und das Management der Studienmedikation waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Granulat sollte mit einem Teelöffel (5 ml) altersgemäßem weichem Essen gemischt werden und vollständig konsumiert werden.</li> <li>• Das Studienmedikament sollte alle 12 Stunden eingenommen werden.</li> <li>• Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fettreicher Nahrung einzunehmen.</li> <li>• Wenn möglich sollten die Patienten die Studienmedikation jeden Tag zum selben Zeitpunkt einnehmen. Die morgendliche Dosis konnte beispielsweise jeden Morgen um 8:00 Uhr und die abendliche Dosis jeden Abend um 20:00 Uhr eingenommen werden.</li> <li>• Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 0 - 6 Stunden wieder daran erinnerte (vor dem halben Zeitintervall zwischen den Dosen), sollte er die Dosis zu diesem Zeitpunkt mit fettreicher Nahrung einnehmen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten.</li> <li>• Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 6 - 12 Stunden wieder daran erinnerte, sollte er diese Dosis überspringen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Part 1</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> von der Baseline über die 8 Behandlungswochen</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 20, Woche 24.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung des Serumlevels an immunreaktivem Trypsinogen von der Baseline über die 8 Behandlungswochen</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 von der Baseline über die 8 Behandlungswochen</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung des BMI von der Baseline über die 8 Behandlungswochen Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</li> <li>• Sicherheit, erhoben anhand der UE, der klinischen Laborwerte (inklusive LFTs), der OE, der körperlichen Untersuchungen und der Vitalwerte Erhebungszeitpunkte für UE: kontinuierlich vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende der Teilnahme an der Studie Erhebungszeitpunkte für klinische Laborwerte: In der Screeningphase, Tag 1 und Woche 8, Woche 16, Woche 24. Erhebungszeitpunkte für OE: In der Screeningphase. Erhebungszeitpunkte für körperliche Untersuchungen und Vitalwerte: In der Screeningphase und zu jedem Zeitpunkt nach Ermessen des Prüfarztes.</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCI<sub>5,0</sub> Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 20, Woche 24.</li> <li>• Körpergewicht z-Score Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</li> <li>• Körpergröße z-Score Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</li> <li>• BMI z-Score Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</li> <li>• Fäkales Calprotectin Erhebungszeitpunkte: In der Screeningphase, Tag 1, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</li> <li>• Pulmonale Exazerbationen Erhebungszeitpunkte: kontinuierlich vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende der Teilnahme an der Studie.</li> <li>• Hospitalisierungen Erhebungszeitpunkte: kontinuierlich vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende der Teilnahme an der Studie.</li> </ul> <p><b>Part 2</b> Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie wurden für Part 2 der Studie, soweit nicht anders angegeben, keine Daten erhoben.</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> von der Baseline zur Woche 48, Woche 96 und Woche 144</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung des CT-Scans von der Baseline zur Woche 96</li> <li>• Absolute Veränderung des Serumlevels an immunreaktivem Trypsinogen von der Baseline zur Woche 48, Woche 96 und Woche 144</li> <li>• Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 von der Baseline über 48, 96 und 144 Wochen</li> <li>• Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score von der Baseline zur Woche 48, Woche 96 und Woche 144</li> <li>• Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score von der Baseline zur Woche 48, Woche 96 und Woche 144</li> <li>• Absolute Veränderung des BMI z-Score von der Baseline über 48, 96 und 144 Wochen</li> <li>• Sicherheit, erhoben anhand der UE, der klinischen Laborwerte (inklusive LFTs), der OE, der körperlichen Untersuchungen und der Vitalwerte Erhebungszeitpunkte für UE: kontinuierlich bis zum Ende der Teilnahme an der Studie Erhebungszeitpunkte für klinische Laborwerte: Beim Follow-Up oder Early-Termination-Besuch Erhebungszeitpunkte für OE: Woche 48, Woche 96, Woche 144, zum Early-Termination-Besuch. Erhebungszeitpunkte für körperliche Untersuchungen und Vitalwerte: Zu jedem Zeitpunkt nach Ermessen des Prüfarztes.</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCI<sub>5,0</sub></li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• Körpergröße</li> <li>• BMI</li> <li>• Fäkales Calprotectin</li> <li>• Pulmonale Exazerbationen Erhebungszeitpunkte: kontinuierlich bis zum Ende der Teilnahme an der Studie</li> <li>• Hospitalisierungen Erhebungszeitpunkte: kontinuierlich bis zum Ende der Teilnahme an der Studie</li> <li>• Spirometrie (nur für Patienten, die in Part 2 ≥ 6 Jahre alt sind)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Fallzahl der in die Studie einzuschließenden Patienten betrug annäherungsweise 50 Patienten.</p> <p>Es wurde geschätzt, dass eine Fallzahl von 50 Patienten ausreichend ist, um für die mittlere Veränderung des LCI von der Baseline (Differenz zwischen Ivacaftor und Placebo bzgl. der Veränderung von der Studien-Baseline) einen Behandlungseffekt von 1,5 Punkten zu messen.</p> <p>Die Berechnungen basieren auf einem gepaarten t-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Teststärke von 80 %.</p> <p>Für die Berechnungen wurde angenommen, dass die intraindividuelle SD für die Differenz der Veränderung von der Baseline für die zwei Parts 3,5 Punkte beträgt, und dass die Abbruchrate in Part 1 etwa 10 % beträgt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</b></p> <p>Die Studie konnte durch die Firma Vertex, durch den Prüfarzt oder durch das Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee jederzeit vollständig oder an einzelnen Studienzentren vorzeitig beendet werden.</p> <p>Umstände, die eine vorzeitige Beendigung der Studie rechtfertigten, umfassten folgende Punkte, waren aber nicht auf diese beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-Compliance der Patienten oder des Prüfarztes</li> <li>• Einschluss von zu wenigen Patienten in die Studie</li> <li>• Unzureichende Befolgung der im Protokoll festgelegten Prozeduren</li> <li>• Vorliegen zu weniger auswertbarer oder zu weniger vollständiger Daten</li> <li>• Potentiell inakzeptables Risiko für die Patienten</li> <li>• Entscheidung das Entwicklungsprogramm für den Wirkstoff zu ändern</li> <li>• Entscheidung der Food and Drug Administration oder anderer Zulassungsbehörden</li> </ul> <p>Zur Beendigung der Studie ist eine schriftliche Mitteilung inklusive der Angabe von Gründen notwendig.</p> <p>Die Patienten konnten sich jederzeit dazu entscheiden, die Studie vorzeitig abubrechen. Zudem konnte die Studie nach Ermessen des Prüfarztes oder durch die Firma Vertex aus Gründen der Sicherheit, des Patientenverhaltens oder aus administrativen Gründen für die Patienten abgebrochen werden.</p> <p>Die Studie <b>musste</b> für Patienten abgebrochen werden, die eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abbruch der gesamten Studie durch die Firma Vertex, das IRB des Studienzentrums oder des Ethikkomitees.</li> <li>• Ein Patient beginnt die Behandlung mit kommerziell erhältlichem Ivacaftor (Kalydeco).</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die nach vorausgegangenen Ergebnissen einer Genotypisierung randomisiert wurden und deren Genotyp beim Screening nicht den Einschlusskriterien entsprach.</li> </ul> <p>Die Verabreichung des Studienmedikamentes <b>musste</b> für Patienten eingestellt werden, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Patient mit einem der folgenden Werte ohne alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis) für eine erhöhte Transaminase, unabhängig davon, ob die ALT- oder AST-Werte sich verbessert hatten:</li> <li>• Erhöhte ALT oder AST &gt; das 8-Fache der oberen Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal; ULN)</li> <li>• ALT oder AST &gt; das 5-Fache des ULN für &gt; 2 Wochen</li> <li>• Erhöhte ALT oder AST &gt; das 3-Fache des ULN in Kombination mit Gesamtbilirubin &gt; das 2-Fache des ULN und/oder klinischer Ikterus.</li> <li>• Ein Patient hielt sich nicht an die Bedingungen des Studienprotokolls.</li> <li>• Teilnahme des Patienten an einer anderen therapeutischen klinischen Studie.</li> </ul> <p>Bei Erfüllen eines der folgenden Kriterien <b>konnte</b> die Studie für einen Patienten nach Besprechung zwischen Prüfarzt und dem medizinischen Monitor bei der Firma Vertex abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei einem Patienten stellte sich ein Gesundheitszustand ein, der einer längeren Behandlung mit einer untersagten Begleitmedikation bedurfte oder der zu einer längeren Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führte.</li> <li>• Bei einem Patienten stellte sich ein direkt lebensbedrohliches UE oder SUE ein.</li> <li>• Bei einem Patienten stellte sich eine Erhöhung in den LFT (z. B. ALT, AST) auf das 3-Fache des ULN (bei normalen Werten zu Studienbeginn) oder auf das 5-Fache (absolut) des ULN (unabhängig von den Werten zu Studienbeginn an Tag 1) ein.</li> </ul> <p>Wenn ein Patient die Studie abbrach und zudem die Einverständniserklärung für die Übermittlung weiterer Daten zurückzog, so wurden keine weiteren Messungen mehr vorgenommen und keine weiteren Daten erhoben. Die Firma Vertex konnte sämtliche vor dem Zurückziehen der Einverständniserklärung erhobenen Daten behalten und verwenden.</p> <p>Auf die Überprüfung der Studienrekrutierung und der Anzahl der potenziellen Patienten für die Studie folgte die Entscheidung von Vertex, die Rekrutierung zu stoppen und die Studie vorzeitig zu beenden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<b>Part 1</b> Randomisierung im Verhältnis 1:1 durch ein IVRS/IWRS <b>Part 2</b> Es fand keine Randomisierung statt, da Part 2 einarmig war.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, es wurde keine Stratifizierung durchgeführt.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Ein Patient wurde als in die Studie eingeschlossen betrachtet, sobald dieser sämtliche Einschlusskriterien erfüllte und in eine Behandlungssequenz randomisiert war. Randomisierung in Part 1 im Verhältnis 1:1 durch ein IVRS/IWRS
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht verblindete Statistiker, die nicht Teil des Studienteams waren, bereiteten die endgültige Randomisierungsliste vor. Randomisierung in Part 1 im Verhältnis 1:1 durch ein IVRS/IWRS
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<b>Part 1:</b> Part 1 der Studie ist eine doppelblinde Studie. Sowohl die Patienten als auch die Mitarbeiter am Studienzentrum, inklusive Prüfärzten und die mit dem Studienmonitoring betrauten Mitarbeiter, waren gegenüber der Behandlungszuteilung bis zur Schließung der Datenbank verblindet. Das Studienteam der Firma Vertex blieb gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet, bis sämtliche Patienten den ersten Studienparts (Part 1) beendet hatten. Es bestanden Ausnahmeregelungen für folgende Personen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche Mitarbeiter eines Studienzentrums, für welche diese Information für die Wahrung der Sicherheit eines Patienten im Falle eines lebensbedrohlichen medizinischen Notfalls notwendig war</li> <li>• Mitarbeiter der Abteilungen Globale Patientensicherheit und Regulatory Affairs der Firma Vertex zur Gewährleistung der Regularien für die Verarbeitung und Berichterstattung von SUE-Daten</li> <li>• Nicht verblindete Biostatistiker (nicht Teil des Studienteams) zur Erzeugung der endgültigen Randomisierungsliste</li> <li>• Dienstleister, der die nicht verblindete Analyse für das Independent Data Monitoring Committee bereitstellt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Das Vertex Datenmanagement IWRS Team</li> <li>Die Versorgungsstelle für Studienware der Firma Vertex</li> </ul> <p>Trotz der Verblindung bzgl. der Behandlung kann durch die Kenntnis der LCI Ergebnisse potenziell ein Rückschluss auf das verabreichte Studienmedikament (Ivacaftor oder Placebo) gezogen werden. Aus diesem Grund hatte das Studienteam von Vertex während Part 1 der Studie keinen Zugriff auf die LCI Daten.</p> <p><b>Part 2:</b> Part 2 ist eine nicht verblindete Open-Label-Studie.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In Part 1 der Studie wurden sowohl Ivacaftor als auch das Placebo als Granulat in Kapseln verpackt in Fläschchen von der Firma Vertex bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> von der Baseline über die 8 Behandlungswochen Analyse: Berechnung des p-Werts mittels gepaartem t-Test</p> <p><b>Sekundäre und weitere Endpunkte:</b> deskriptive Analyse pro Zeitintervall (Anzahl, Mittelwert (MW), SD, Standardfehler, Median, Minimum, Maximum). Für UE, pulmonale Exazerbationen sowie Hospitalisierungen außerdem Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Analysen durchgeführt
<b>Resultate</b>		
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	<p><b>Part 1</b></p> <p>a) <b>Randomisierte Patienten:</b> N = 14 Behandlungssequenz 1: n = 6 Behandlungssequenz 2: n = 8</p> <p>b) <b>Erhalt der Intervention:</b> N = 14 Behandlungssequenz 1: n = 6 Behandlungssequenz 2: n = 8</p> <p>c) <b>In Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt:</b> N = 13<sup>b</sup> Placebo: n = 13 Ivacaftor: n = 13</p> <p><b>Part 2</b></p> <p>a) <b>Randomisierte Patienten:</b> nicht zutreffend</p> <p>b) <b>Erhalt der Intervention:</b> N = 10</p> <p>c) <b>In Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt:</b> N = 0</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		a: Aufgrund des Crossover Studiendesigns gingen die Patienten aus beiden Behandlungssequenzen jeweils in die Analyse für Placebo und Ivacaftor ein.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<b>Beginn der Studie:</b> 04.05.2016 (erster geeigneter Patient unterschrieb die Einwilligung) <b>Ende der Studie:</b> 08.08.2017 (letzte Visite des letzten Patienten)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde frühzeitig beendet. Während der Durchführung der Studie wurde Ivacaftor in den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, kommerziell erhältlich. Aus diesem Grund schien eine Placebo-kontrollierte Studie nicht mehr verantwortbar, sodass die Rekrutierung für die Studie am 21.02.2017 gestoppt wurde. Schon rekrutierte Patienten aus Part 1 der Studie wurden bei ihrer Visite in Woche 24 (Ende von Part 1) ausgeschlossen. Patienten aus Part 2 der Studie wurden ausgeschlossen und gebeten, die Behandlungsvisite bei frühzeitiger Beendigung der Studie zu absolvieren. Die Patienten, die von der Studie aufgrund der frühzeitigen Beendigung ausgeschlossen wurden, mussten das telefonische Follow-Up nicht durchführen.
<p>a: nach CONSORT 2010.  b: In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Behandlungssequenz, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

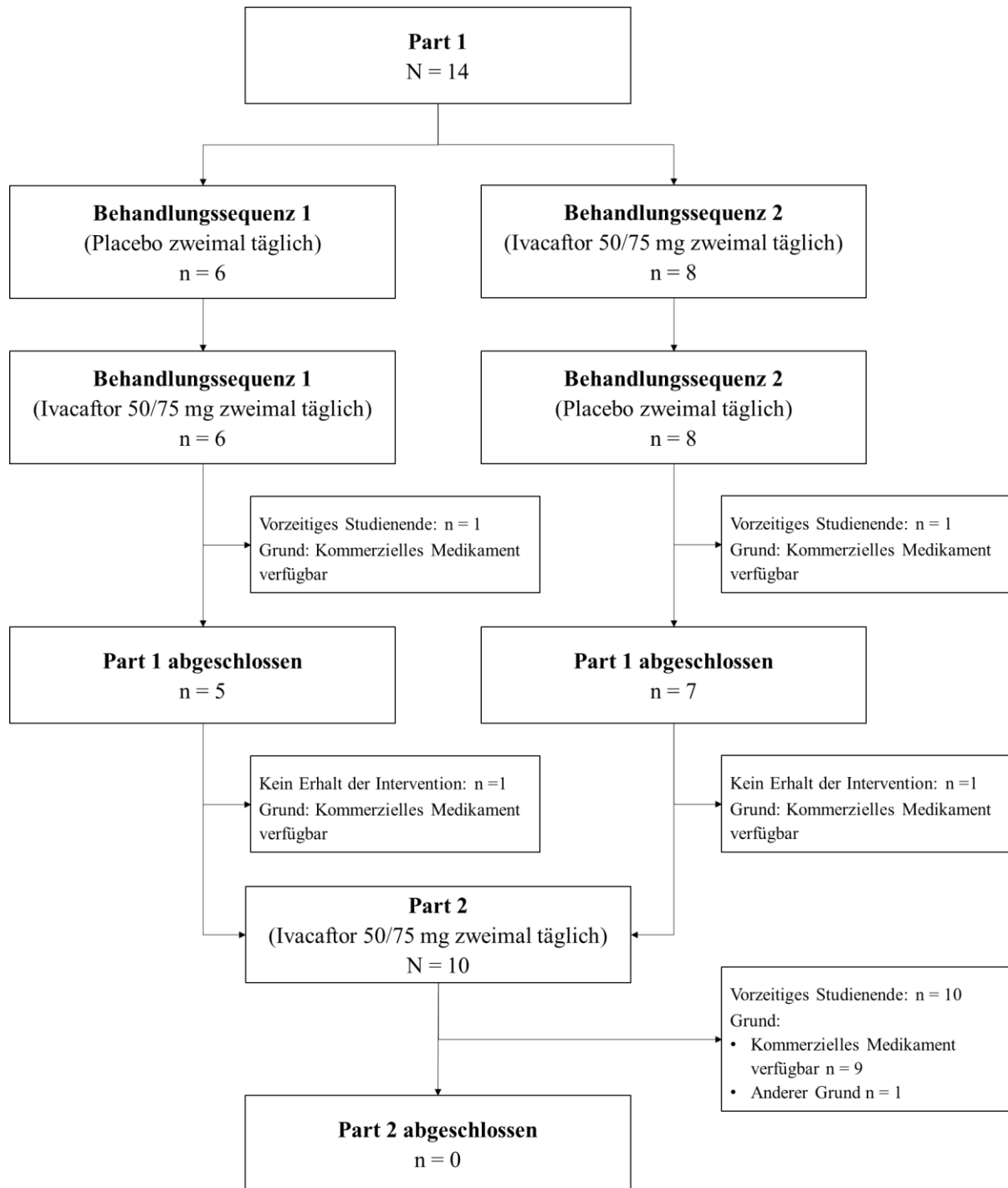


Abbildung 4-7: Flow-Chart der Studie VX15-770-123

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-108

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit, PK und Pharmakodynamik (PD) einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer Gating-Mutation im CFTR-Gen.</p> <p><b>Part A</b></p> <p><b>Primäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer Gating-Mutation im CFTR-Gen.</li> <li>• Untersuchung der PK von Ivacaftor und dessen Metabolite Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1; M1) und Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6; M6) bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer Gating-Mutation im CFTR-Gen</li> </ul> <p><b>Explorative Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Verträglichkeit von Ivacaftor Mini-Tabletten bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul> <p><b>Part B</b></p> <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der PK von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> <li>• Untersuchung der PD einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul> <p><b>Tertiäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> <li>• Untersuchung der Verträglichkeit von Ivacaftor Mini-Tabletten bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmige, 2-teilige (Part A und Part B), open-label-Studie der Phase-III.</p> <p>Part A umfasste eine Screeningphase (Tag -28 bis Tag -1), eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Tag 4) und eine Follow-Up-Periode. Part B umfasste eine Screeningphase (Studientag -28 bis Studientag -1), eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 24) und einen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Follow-Up-Besuch (4 Wochen <math>\pm</math> 7 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments).</p> <p>Alle geeigneten Patienten aus Part A, die die Einschlusskriterien für Part B erfüllten, durften in den Part B aufgenommen werden.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 01 (Version 2.0 vom 07.08.2012):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Einschlusskriteriums 3, damit Patienten, die bei Eintritt in den Part B älter als 5 Jahre sind, von Part A in Part B aufgenommen werden dürfen</li> <li>• Hinzunahme von OE</li> <li>• Ergänzung eines Telefonanrufs am Ende von Part A, 5 Tage nach der Follow-Up OE in Part A</li> <li>• Änderung der Behandlungsdauer auf 2 Jahre</li> <li>• Änderung der Toxizitäts-Einstufungsskala zu “Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials”</li> <li>• Änderung des Einschlusses in Part B dahingehend, dass maximal ungefähr 30 Patienten und mindestens 6 Patienten im Alter von 2 bis einschließlich 3 Jahren eingeschlossen werden sollen</li> <li>• Hinzufügen der Erfassung von ambulanten Krankenbesuchen und ungeplanter antibiotischer Therapie in Part B</li> <li>• Hinzufügen der Einholung von PK-Proben vor Verabreichung der Studienmedikation zu Woche 24 in Part B</li> <li>• Aufnahme einer Text-Formulierung, dass die Dosierungen in Part B auf Basis von vorläufigen Analysen der PK-Daten aus Part A eventuell angepasst werden</li> <li>• Änderung des Zeitraums zur Erfassung von früheren Medikationen auf 90 Tage vor Screening</li> <li>• Änderung der Zeitpunkte für Koagulations- und Kreatin-Kinase-Untersuchungen</li> <li>• Modifizierung folgender sekundärer Endpunkte: Analyse von PK-Parametern (Entfernung der Behandlungsdauer), Gewicht, Statur und BMI (Änderung zu „über 24 Wochen“)</li> <li>• Hinzufügen der Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie als Grund für den Ausschluss eines Patienten aus der laufenden Studie</li> </ul> <p><b>Amendment 02 (Version 3.0 vom 02.11.2012):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschränkung der Durchführung von OE auf ausschließlich Ophthalmologen</li> <li>• Änderung der erforderlichen Bestandteile der OE</li> <li>• Angleichung der Voraussetzung, dass alle Patienten, die vorzeitig die Behandlung in Part B beenden, in den Beobachtungsarm der Studie 109 eingeschlossen werden sollen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angleichung der Essensvorgaben bei der Verabreichung des Studienmedikaments, um den Vorgaben im Label näher zu kommen</li> </ul> <p><b>Amendment 03 (Version 3.1 vom 09.11.2012):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Referenz-Bewertungsskala für Linseneintrübungen wurde zur Lens Opacities Classification System III Bewertungsskala geändert</li> </ul> <p><b>Amendment 04 (Version 4.0 vom 08.05.2013):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung der Maximalzahl an Patienten in Part B</li> <li>• Hinzufügen von Text, der spezifiziert, dass im Falle einer Identifizierung einer Linseneintrübung oder eines Katarakts das Data Monitoring Committee (DMC) benachrichtigt werden soll</li> <li>• Änderung der unerlaubten Medikationen dahingehend, dass nur moderate und starke Inhibitoren und Induktoren von CYP3A verboten waren</li> <li>• Hinzufügen der Urinanalyse als Screening-Untersuchung zum Untersuchungsplan von Part B</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männlich oder weiblich mit einer bestätigten CF-Diagnose, definiert als Schweißchlorid-Wert <math>\geq 60</math> mmol/l mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese oder zwei CF-verursachende Mutationen (alle wie in der Patientenakte dokumentiert)</li> <li>2. CFTR Gating-Mutation auf mindestens einem Allel</li> <li>3. Alter zwischen 2 und 5 Jahren bei Screening und Tag 1 (in Part A und für Patienten, die an Part A teilnahmen oder in Part B für Patienten, die nur an Part B teilnahmen); Patienten, die Part A abgeschlossen hatten und bei Screening oder Tag 1 des Part B älter als 5 Jahre waren, durften in Part B eingeschlossen werden</li> <li>4. Gewicht <math>\geq 8</math> kg bei Screening und Tag 1</li> <li>5. Hämatologische, Serum-Chemie-, Gerinnungs-Ergebnisse und Vitalwerte bei Screening ohne klinisch signifikante Abnormalitäten, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Studienbewertung beeinträchtigen würden</li> <li>6. Im Ermessen des Prüfarztes mussten die Eltern oder der gesetzliche Vormund in der Lage gewesen sein, Protokoll-Anforderungen, -Restriktionen und -Instruktionen zu verstehen und die Eltern oder der gesetzliche Vormund sollten in der Lage gewesen sein zu gewährleisten, dass der Patient wie geplant an der Studie teilnimmt und diese höchstwahrscheinlich beendet</li> <li>7. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten die Einverständniserklärung unterzeichnen und die zugehörige Einwilligung musste wo zutreffend vom Patienten eingeholt werden</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse hätte beeinflussen können oder den Patienten bei Verabreichung des Studienmedikaments einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt hätte</li> <li>2. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1</li> <li>3. Abnormale Leberfunktionswerte bei Screening, definiert als das <math>\geq 3</math>-Fache der Obergrenze des Normalbereichs bei drei oder mehr der folgenden Werte: AST, ALT, ALP, GGT, Gesamt-Bilirubin</li> <li>4. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation</li> <li>5. Kolonisation mit Organismen bei Screening, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus)</li> <li>6. Jegliche klinisch signifikante „nicht-CF-bezogene“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1; „Erkrankung“ war definiert als ein akuter (schwerer oder nicht-schwerer) Zustand (z. B. Gastroenteritis)</li> <li>7. Einnahme von jeglichem moderaten oder starken Induktor oder Inhibitor von CYP3A innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1</li> <li>8. Teilnahme an einer klinischen Studie, bei der entweder ein Prüfmedikament oder bereits vermarktetes Medikament innerhalb von 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten (welches von beiden länger dauerte oder wie von den lokalen Anforderungen vorgegeben) vor Screening verabreicht wurde</li> <li>9. Hämoglobin &lt; 10 g/dl bei Screening</li> <li>10. Abnormale Nierenfunktion bei Screening, definiert als Kreatinin Clearance &lt; 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mittels der Counahan-Barratt-Gleichung</li> <li>11. Vorliegen einer Linseneintrübung oder eines Katarakts, der bei der OE bei Screening festgestellt wurde oder Unfähigkeit, sich einer adäquaten Spaltlampenuntersuchung zu unterziehen</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie (15 Zentren: 11 USA, 3 UK, 1 Kanada)</p> <p>Die Daten wurden von einem DMC überwacht, welches aus dem Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Data Safety Monitoring Board geformt wurde.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Part A</b></p> <p>Ivacaftor-Arm (einziger Studienarm):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 14 kg: 50 mg Ivacaftor alle 12 Stunden über 4 Tage, oral als Granula verabreicht</li> <li>• Für Patienten ab einem Körpergewicht von 14 kg: 75 mg Ivacaftor alle 12 Stunden über 4 Tage, oral als Granula verabreicht</li> </ul> <p><b>Part B</b></p> <p>Ivacaftor-Arm (einziger Studienarm):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 14 kg: 50 mg Ivacaftor alle 12 Stunden über 24 Wochen, oral als Granula verabreicht</li> <li>• Für Patienten ab einem Körpergewicht von 14 kg: 75 mg Ivacaftor alle 12 Stunden über 24 Wochen, oral als Granula verabreicht</li> </ul> <p>Während der Behandlungsphase waren keine Anpassungen der Dosis erlaubt.</p> <p>Zusätzliche Richtlinien für die Gabe und das Management der Studienmedikation waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Granulat sollte mit einem Teelöffel (5 ml) Apfelmus oder geeignetem alternativen Essen (wie im Studienhandbuch aufgeführt) gemischt werden und vollständig konsumiert werden.</li> <li>• Das Studienmedikament sollte alle 12 Stunden eingenommen werden.</li> <li>• Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fettreicher Nahrung einzunehmen.</li> <li>• Wenn möglich sollten die Patienten die Studienmedikation jeden Tag zum selben Zeitpunkt einnehmen</li> <li>• Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 0 - 6 Stunden wieder daran erinnerte (vor dem halben Zeitintervall zwischen den Dosen), sollte er die Dosis zu diesem Zeitpunkt mit fettreicher Nahrung einnehmen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten.</li> <li>• Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 6 - 12 Stunden wieder daran erinnerte, sollte er diese Dosis überspringen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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><b>Part A</b></p> <p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit von Ivacaftor, erhoben anhand der UE, klinischen Laborwerte (Serumchemie, Hämatologie und Koagulationsuntersuchungen), Elektrokardiogramm (EKG), Vitalwerte und OE</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierlich von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme an Part A.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Serumchemie, Hämatologie, EKG und Vitalwerte: Screeningphase, Tag 1, Tag 4 und Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Koagulationsuntersuchungen: Screeningphase, Tag 1, Tag 5 und beim Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für OE: Screeningphase und Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK von Ivacaftor und dessen Metaboliten M1 und M6 nach 4-tägiger Behandlung mit Ivacaftor</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Tag 4, Tag 5 und beim Early-Termination-Besuch.</p> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verträglichkeit von Ivacaftor Minitabletten</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkt: Tag 1</p> <p><b>Part B</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit von Ivacaftor, erhoben anhand der UE, klinischen Laborwerte (Serumchemie, Hämatologie und Koagulationsuntersuchungen), EKG, Vitalwerte und OE.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierlich von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Serumchemie, Hämatologie und EKG: Screeningphase, Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Koagulationsuntersuchungen: Screeningphase, Tag 1, Woche 24 und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte der Vitalwerte: Screening-Periode, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24 und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für OE: Screeningphase, Woche 12, Woche 24.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 24 + 1 Tag und/oder Early-Termination-Besuch.</li> <li>• Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß. Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</li> <li>• Absolute Veränderung des Körpergewichts, der Statur sowie des BMI über 24 Wochen. Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24 und beim Follow-Up.</li> </ul> <p><b>Tertiäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Körpergewicht z-Score, Veränderung der Statur z-Score, Veränderung des BMI z-Score Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24 und beim Follow-Up oder Early-Termination-Besuch.</li> <li>• Qualitative Erhebung mikrobiologischer Kulturen. Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und beim Follow-Up oder Early-Termination-Besuch.</li> <li>• Pulmonale Exazerbationen, ungeplante antibiotische Therapie, Hospitalisierungen, ambulante Krankenbesuche Kontinuierliche Erhebung vom Screening bis zur letzten Gabe der Studienmedikation.</li> <li>• Spirometrie, Immunreaktives Trypsinogen Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</li> <li>• Fäkale Elastase-1 Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</li> <li>• Verträglichkeit von Ivacaftor Minitabletten Erhebungszeitpunkt: Tag 1.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang von mindestens 20 Patienten in Part B basierte auf der Verfügbarkeit der Patientenpopulation und nicht auf statistischen Überlegungen; deshalb war die Studie auch nicht gepowert, um einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt festzustellen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, wodurch keine Randomisierung stattgefunden hat.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (s. 8a).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (s. 8a).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend (s. 8a).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine Open-Label-Studie. Somit wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Part A</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt: Sicherheit</b> deskriptive Analyse: Inzidenz UE; für stetige Merkmale (z. B. Laborwerte): absolute Werte, Änderungen/Shift zu Baseline, klinische Abnormalitäten</p> <p><b>Primärer Endpunkt: Pharmakokinetik</b> PK (Ivacaftor, M1 und M6): deskriptive Analyse pro Zeitintervall (Anzahl, MW, SD, Variationskoeffizient, Median, Minimum, Maximum)</p> <p><b>Part B</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt: Sicherheit</b> deskriptive Analyse: Inzidenz UE; für stetige Merkmale (z. B. Laborwerte): absolute Werte, Änderungen/Shift zu Baseline, klinische Abnormalitäten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>PK (Ivacaftor, M1 und M6): deskriptive Analyse pro Zeitintervall (Anzahl, MW, SD, Variationskoeffizient, Median, Minimum, Maximum)</p> <p>absolute Veränderung von Baseline über 24 Wochen (Schweißchlorid, Gewicht, Statur, BMI): deskriptive Kennzahlen der stetigen Variablen pro Visit und Dosis</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Part B</b></p> <p><b>Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte:</b></p> <p>Subgruppenanalysen waren a priori für die folgenden Merkmale geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (2, 3, 4-5 Jahre)</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa)</li> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>• Baseline FEV<sub>1</sub>% (&lt; 70 %, 70 % - 90 %, &gt;90 %, nicht erfasst)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>Part A</b></p> <p>Insgesamt wurden 33 Probanden eingeschlossen.</p> <p><b>a) Randomisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul> <p><b>b) Erhalt der Interventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Probanden wurden mit 50/75 mg Ivacaftor behandelt</li> </ul> <p><b>c) Analyse des primären Zielkriteriums</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen</li> </ul> <p><b>Part B</b></p> <p>Insgesamt wurden 34 Probanden eingeschlossen.</p> <p><b>a) Randomisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul> <p><b>b) Erhalt der Interventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 34 Probanden wurden mit 50/75 mg Ivacaftor behandelt</li> </ul> <p><b>c) Analyse des primären Zielkriteriums</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 34 Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<b>Beginn der Studie:</b> 08.01.2013 (erster geeigneter Patient unterschrieb die Einwilligung für Part A) bzw. 28.06.2013 (erster geeigneter Patient unterschrieb die Einwilligung für Part B) <b>Ende der Studie:</b> 18.03.2014 (letzter Patient hat letzten Besuch für Part B abgeschlossen)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie (Part B) lief planmäßig bis zur 24-Wochen Analyse.

**a: nach CONSORT 2010.**

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

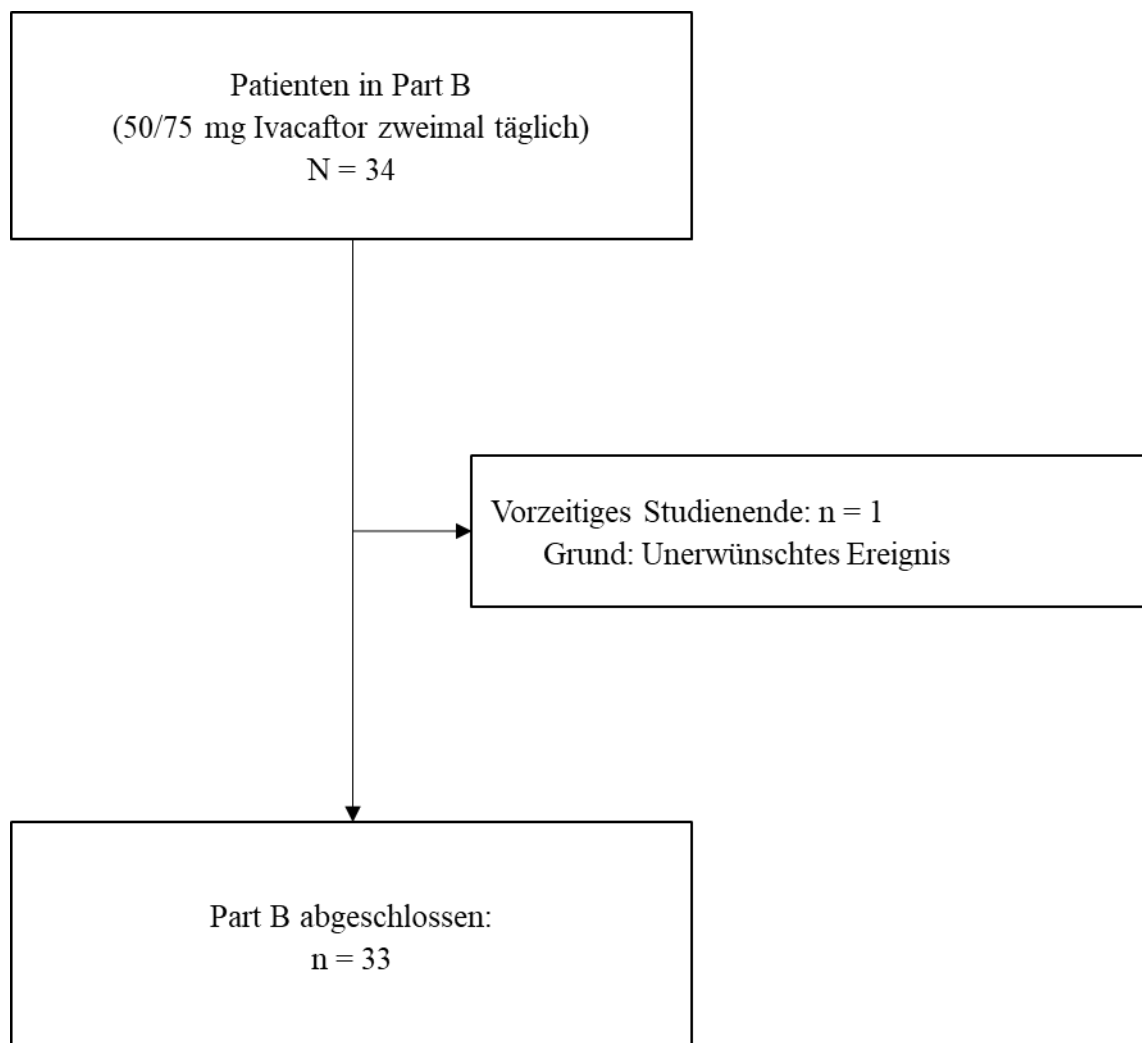


Abbildung 4-8: Flow-Chart der Studie VX11-770-108

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-109

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Langzeitsicherheit und PD von Ivacaftor bei Kindern mit CF und einer CFTR Gating-Mutation.</p> <p><b>Primäres Ziel</b> (Arm A (Ivacaftor) und Arm B (Beobachtung)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Langzeitsicherheit einer Ivacaftor-Behandlung.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b> (nur Arm A (Ivacaftor)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der PD einer Ivacaftor-Langzeitbehandlung bei Patienten, die die vorherige Studie beendet haben.</li> </ul> <p><b>Tertiäre Ziele</b> (nur Arm A (Ivacaftor)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit einer Ivacaftor-Langzeitbehandlung bei Patienten, die die vorherige Studie beendet haben.</li> <li>• Untersuchung der PK von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 bei Patienten, die die vorherige Studie beendet haben.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Zweiarmige, 2-teilige (Arm A (Ivacaftor) und Arm B (Beobachtung)), Open-Label-Studie der Phase-III.</p> <p><b>Studienarm A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A umfasste eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 84 Visite) und eine Follow-Up-Visite.</li> </ul> <p><b>Studienarm B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm B umfasste eine Tag 1 Visite und eine OE, welche ungefähr 24 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation der Studie 108 stattfand. Teilnehmer, die in Studie 108 für mindestens vier Wochen die Studienmedikation erhielten, hatten im Beobachtungsarm auch einen Langzeit-Follow-Up Telefonkontakt zu Woche 42 und Woche 84.</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 01 (Version 2.0 vom 12.03.2014):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte Frequenz vom Serum LFT auf ein Minimum von allen vier Wochen.</li> <li>• Verringeres Zeitfenster für die Studienvisite der Behandlungsperiode im Ivacaftorarm auf <math>\pm 7</math> Tage.</li> <li>• Hinzugefügt wurde die <math>\gamma</math>-Glutamyltransferase zum Sicherheits-Laborpaneltest.</li> </ul> <p><b>Amendment 02 (Version 3.0 vom 16.01.2015):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basierend auf dem DMC Datenreview und den Empfehlungen, verringerte Frequenz vom Serum LFT Monitoring im Ivacaftorarm auf ein Minimum auf alle 12 Wochen.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Frequenz der fäkalen Elastase-1 und IRT Testung auf alle 12 Wochen zur Erhöhung der Frequenz des Wirksamkeitsmonitorings.</li> <li>• Hinzugefügt Sammlung der medizinischen Vorgeschichte von LFTs, fäkale Elastase-1 und IRT zur Verbesserung des Verständnisses von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten.</li> </ul> <p><b>Amendment 03 (Einzig für Kanada; Version 4.0 vom 01.09.2015):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Gewährleistung des Zugangs zu Ivacaftor für Patienten in Kanada, die Behandlungsdauer war entweder 84 Wochen oder bis Ivacaftor Minitabletten (zugelassen durch Health Canada als Granula) kommerziell verfügbar waren.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien (Arm A):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beendigung der letzten Studienvisite der Behandlungsperiode der vorherigen Studie</li> <li>2. Hämatologische, Serum-Chemie-, und Vitalwerteergebnisse an Tag 1 (letzte Visite der vorherigen Studie, bei welcher die Daten verfügbar waren) ohne klinisch signifikante Abnormalitäten, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Studienbewertung beeinträchtigen würden</li> <li>3. Im Ermessen des Prüfarztes mussten die Eltern oder der gesetzliche Vormund in der Lage gewesen sein, Protokoll-Anforderungen, -Restriktionen und -Instruktionen zu verstehen und die Eltern oder der gesetzliche Vormund sollten in der Lage gewesen sein zu gewährleisten, dass der Patient wie geplant an der Studie teilnimmt, die Regularien der Studie einhält und diese höchstwahrscheinlich beendet</li> <li>4. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten die Einverständniserklärung unterzeichnen und die zugehörige Einwilligung musste wo zutreffend vom Patient eingeholt werden</li> </ol> <p><b>Einschlusskriterien (Arm B):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teilnehmer, die ihre zugewiesene Behandlung der vorherigen Studie beendet haben und ausgewählt wurden nicht im Ivacaftorarm eingeschlossen zu werden sowie Teilnehmer die vorzeitig die Behandlung in der vorherigen Studie abgebrochen haben und mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der vorherigen Studie erhalten haben, wodurch sie für den Einschluss im Beobachtungsarm infrage kommen.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien (Arm A):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teilnehmer die vorzeitig die vorherige Studie abgebrochen haben</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse hätte beeinflussen können oder den Patienten bei Verabreichung des Studienmedikaments einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt hätte</p> <p>3. Vorausgegangene Intoleranz der Studienmedikation in der vorherigen Studie, die im Ermessen des Prüfarztes den Patienten bei Verabreichung des Studienmedikaments einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt hätte</p> <p>4. Teilnehmer, die eine kommerziell verfügbare Behandlung mit Ivacaftor erhalten</p> <p>5. Unfähigkeit eines Teilnehmers, sich einer adäquaten Spaltlampenuntersuchung zur letzten OE in der vorherigen Studie zu unterziehen</p> <p><b>Ausschlusskriterien (Arm B):</b></p> <p>1. Teilnehmer, die gegenwärtig eine Behandlung mit Ivacaftor erhalten, waren für den Einschluss in den Beobachtungsarm nicht geeignet.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie (15 Zentren: 11 USA, 3 UK, 1 Kanada)</p> <p>Die Daten wurden von einem DMC überwacht, welches aus dem Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Data Safety Monitoring Board geformt wurde.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Arm A (Ivacaftor)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 14 kg und im Alter von 2 - &lt; 6 Jahren: 50 mg Ivacaftor alle 12 Stunden, oral als Granulat</li> <li>• Für Patienten ab einem Körpergewicht von <math>\geq 14</math> kg und im Alter von 2 - &lt; 6 Jahren: 75 mg Ivacaftor alle 12 Stunden, oral als Granula</li> <li>• Für Patienten im Alter von <math>\geq 6</math> Jahren: 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden, oral als Tablette</li> </ul> <p><b>Arm B (Beobachtung)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Arm B wurde keine Intervention verabreicht.</li> </ul> <p>Zusätzliche Richtlinien für die Gabe und das Management der Studienmedikation (nur Arm A) waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Granulat sollte mit einem Teelöffel (5 ml) Apfelmus oder geeignetem alternativen Essen (wie im Studienhandbuch aufgeführt) gemischt werden und vollständig konsumiert werden.</li> <li>• Das Studienmedikament sollte alle 12 Stunden eingenommen werden.</li> <li>• Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fettreicher Nahrung einzunehmen.</li> <li>• Wenn möglich sollten die Patienten die Studienmedikation jeden Tag zum selben Zeitpunkt einnehmen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 0 - 6 Stunden wieder daran erinnerte (vor dem halben Zeitintervall zwischen den Dosen), sollte er die Dosis zu diesem Zeitpunkt mit fettreicher Nahrung einnehmen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten.</li> <li>• Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 6 - 12 Stunden wieder daran erinnerte, sollte er diese Dosis überspringen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt Arm A (Ivacaftor):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit von Ivacaftor, erhoben anhand der UE, klinischen Laborwerte (Serumchemie und Hämatologie), EKG, Vitalwerte und OE. Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierlich von Tag 1 bis zum Ende der Studienteilnahme. Erhebungszeitpunkte für die Serumchemie, Hämatologie und Vitalwerte: Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Woche 84 und beim Follow-Up. Erhebungszeitpunkte für EKG: Tag 1, Woche 24, Woche 48, Woche 72 und beim Follow-Up oder Early-Termination-Besuch. Erhebungszeitpunkte OE: Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 84 und beim Early-Termination-Besuch.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte Arm A (Ivacaftor):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß von der Baseline sowie von der Baseline der vorherigen Studie. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 84.</li> <li>• Absolute Veränderung des Körpergewichts, der Statur und des BMI von der Baseline sowie von der Baseline der vorherigen Studie. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Woche 84 und beim Follow-Up oder Early-Termination-Besuch.</li> </ul> <p><b>Tertiäre Endpunkte Arm A (Ivacaftor):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Körpergewicht z-Score, Veränderung der Statur z-Score, Veränderung des BMI z-Score Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Woche 84 und beim Follow-Up oder Early-Termination-Besuch.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualitative Erhebung mikrobiologischer Kulturen. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 24, Woche 48, Woche 72.</li> <li>• Pulmonale Exazerbationen, ungeplante antibiotische Therapie, Hospitalisierungen, ambulante Krankenbesuche Kontinuierliche Erhebung von Tag 1 bis zur letzten Gabe der Studienmedikation.</li> <li>• Spirometrie, immunreaktives Trypsinogen, fäkale Elastase-1 Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Woche 84 und beim Early-Termination-Besuch.</li> <li>• Plasmakonzentration an Ivacaftor und den Metaboliten M1 und M6 vor der Verabreichung der Studienmedikation Erhebungszeitpunkt: Tag 1.</li> </ul> <p><b>Endpunkt Arm B (Beobachtung):</b> Da in Arm B keine Patienten aufgenommen wurden, fanden keine Erhebungen statt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit nach Beendigung der Ivacaftor-Behandlung, gemessen anhand der SUE und der OE etwa 24 Stunden nach der letzten Gabe der Studienmedikation.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation des Part B der Studie 108 erhielten. Hierbei ist zu beachten, dass der Stichprobenumfang von mindestens 20 Patienten in Part B auf der Verfügbarkeit der Patientenpopulation und nicht auf statistischen Überlegungen basierte; deshalb war die Studie auch nicht gepowert, um einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt festzustellen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war zweiarmig. Es fand keine Randomisierung statt (s. 4a).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (s. 8a).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (s. 8a).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend (s. 8a).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine Open-Label-Studie. Somit wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Die Studie war eine zweiarmige Studie. Die Intervention wurde nur im Arm A der Studie gegeben. Arm B war eine reiner Beobachtungsarm.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Primärer Endpunkt Arm A:</b> Langzeitsicherheit, klinische Laborwerte (Serumchemie und Hämatologie), EKG, Vitalwerte und OE deskriptive Analyse: Inzidenz UE; für stetige Merkmale (z. B. Laborwerte): absolute Werte, Änderungen/Shift zu Baseline, klinische Abnormalitäten <b>Sekundäre Endpunkte Arm A:</b> Absolute Veränderung von Baseline über 84 Wochen (Schweißchlorid, Gewicht, Statur, BMI): deskriptive Kennzahlen der stetigen Variablen pro Visit und Dosis <b>Endpunkt Arm B:</b> Sicherheit Da keine Patienten in Arm B eingeschlossen wurden, wurden keine statistischen Analysen durchgeführt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<b>Arm A</b> <b>Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte:</b> Subgruppenanalysen waren für die folgenden Merkmale geplant: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (2, 3, 4-5 Jahre)</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa)</li> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>Arm A<sup>a</sup></b></p> <p><b>a) Randomisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul> <p><b>b) Erhalt der Interventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 33 Probanden wurden mit 50/75/150 mg Ivacaftor behandelt</li> </ul> <p><b>c) Analyse des primären Zielkriteriums</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 33 Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen</li> </ul> <p><b>Arm B<sup>b</sup></b></p> <p><b>a) Randomisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul> <p><b>b) Erhalt der Interventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul> <p><b>c) Analyse des primären Zielkriteriums</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul> <p>a: 50 mg erhielten 9 Patienten, 75 mg erhielten 24 Patienten. Der Patient, welcher 150 mg erhielt wurde aufgrund von Schluckbeschwerden und nach Ermessen des Prüfarztes und der Eltern von der Studie ausgeschlossen (siehe Flow-Chart).</p> <p>b: Es wurde kein Patient in den Beobachtungsarm eingeschlossen.</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b>Beginn der Studie:</b> 16.12.2013 (erster geeigneter Patient unterschrieb die Einwilligung)</p> <p><b>Ende der Studie:</b> 17.12.2015 (letzter Patient erhielt die letzte Studienmedikation)</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

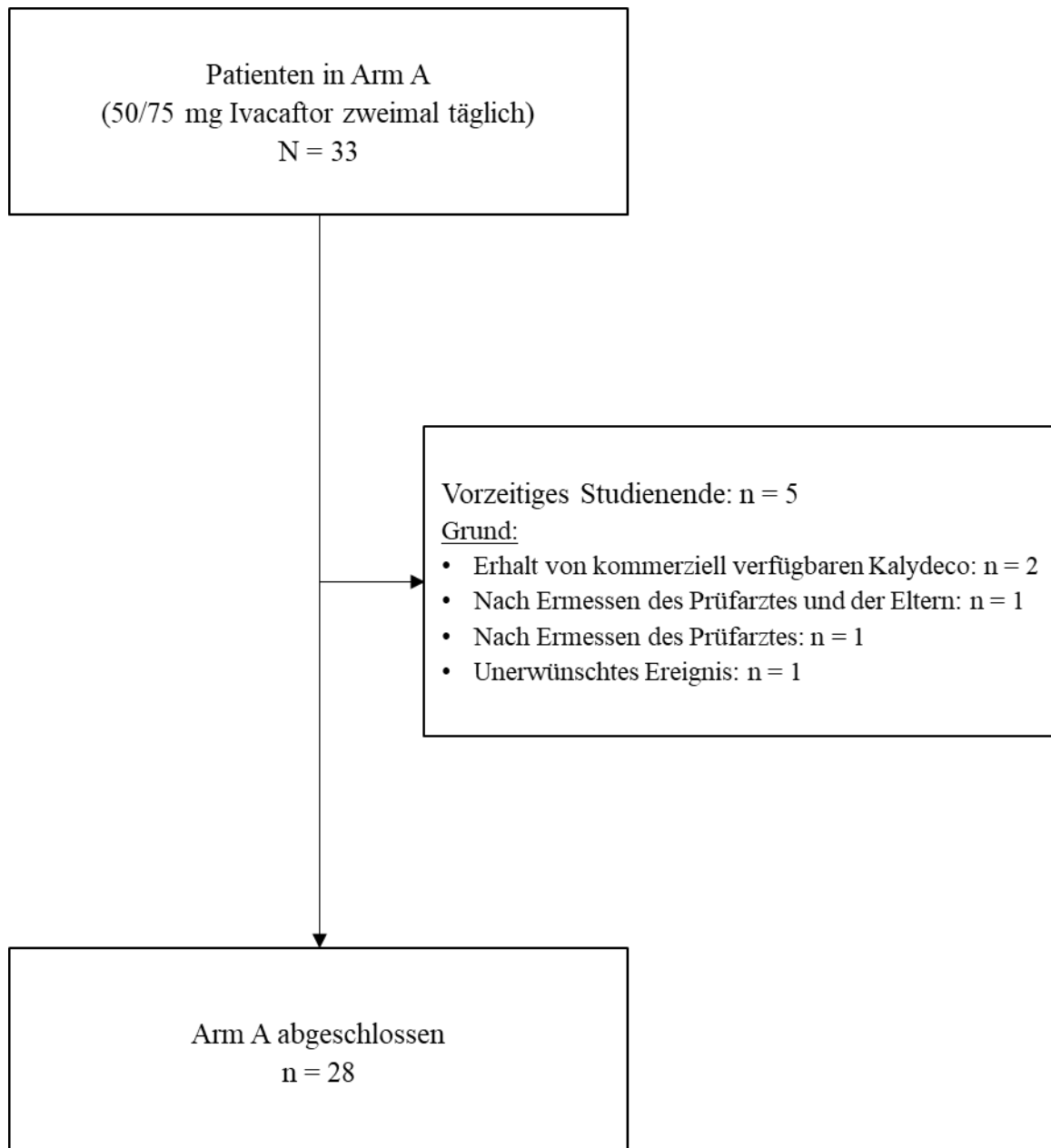


Abbildung 4-9: Flow-Chart der Studie VX11-770-109

**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 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-770-123

**Studie:** VX15-770-123

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX15-770-123 [59]	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

---

Die Studie war randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode, die Verdeckung 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

Die Gruppenzuteilung war in Part 1 der Studie für Patient und die behandelnden Personen verblindet.  
Die Verblindung blieb auch während der gesamten Studiendauer bis zum offiziellen  
Datenbankschluss vollständig verdeckt.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Gruppenzuteilung war in Part 1 der Studie für Patient und die behandelnden Personen verblindet.  
Die Verblindung blieb auch während der gesamten Studiendauer bis zum offiziellen  
Datenbankschluss vollständig verdeckt.

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2).

In Part 1 war die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungssequenzen zufällig und erfolgte durch einen Randomisierungscode. Die Zuordnung war während der gesamten Studiendauer bis zum offiziellen Datenbankschluss weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt.

Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung auf Studienebene liegt vor. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX15-770-123 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Morbidität: Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 8 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 8 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 8 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 8 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des IRT über 8 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 8 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Gruppenzuteilung war in Part 1 der Studie für Patient und die behandelnden Personen verblindet. Die Verblindung blieb auch während der gesamten Studiendauer bis zum offiziellen Datenbankschluss vollständig verdeckt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

---

**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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Zeitspanne der Washout-Phase wird als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau sind diese Endpunkte daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 8 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 8 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15\%$  in mindestens einem Studienarm) über 8 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Gruppenzuteilung war in Part 1 der Studie für Patient und die behandelnden Personen verblindet. Die Verblindung blieb auch während der gesamten Studiendauer bis zum offiziellen Datenbankschluss vollständig verdeckt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

**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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie VX15-770-123 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Crossover-Studie (Part 1) mit einer offenen Studienphase (Part 2) von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Der Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. In Part 1 der Studie brachen zwei Patienten (jeweils ein Patient pro Studienarm, insgesamt 14,3 %) während der zweiten Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Patienten nur Werte für die erste Behandlungsphase vorliegen. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Patienten je Studienarm. Das ITT-Prinzip wurde demnach nicht adäquat umgesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungssequenzen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 8 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Zeitspanne der Washout-Phase wird als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

In der Gesamtschau sind diese Endpunkte daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

---

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-108

**Studie:** VX11-770-108

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX11-770-108 [68]	A
Publikation zur Studie VX11-770-108 [70]	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---



**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**            A  **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

---

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-109

**Studie:** VX11-770-109

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX11-770-109 [71]	A
Publikation zur Studie VX11-770-109 [72]	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie VX11-770-109 handelt es sich um eine zweiarmlige Studie (Arm A Ivacaftor; Arm B Beobachtungsarm). Es liegen nur Daten für den Arm A der Studie, nicht aber für Arm B vor. Im Arm A wurden die Behandlungsgruppen (50/70/150 mg) zeitlich parallel verfolgt.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie VX11-770-109 handelt es sich um eine zweiarmige Studie (Arm A Ivacaftor; Arm B Beobachtungsarm). Es liegen nur Daten für den Arm A der Studie, nicht aber für Arm B vor. Im Arm A wurden die Behandlungsgruppen (50/70/150 mg) zeitlich parallel verfolgt.3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Aufgrund des Open-Label Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Aufgrund des Open-Label Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 84 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 84 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 84 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 84 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 84 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 84 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 84 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Aufgrund des Open-Label Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie VX11-770-109 um eine nicht randomisierte Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:



**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 84 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 84 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 84 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 84 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Aufgrund des Open-Label Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie VX11-770-109 um eine nicht randomisierte Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.  
Zulässige Gründe sind:
  - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
  - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
  - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
  - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
  - Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.  
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja neinAngaben 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:

---

---