

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 D

Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	37
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	75
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1 Mortalität über 24 Wochen – RCT.....	86
4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen – RCT.....	89
4.3.1.3.3 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen – RCT.....	94

4.3.1.3.4	Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen – RCT	98
4.3.1.3.5	Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen – RCT .	103
4.3.1.3.6	Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT	106
4.3.1.3.7	Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT	110
4.3.1.3.8	Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT	114
4.3.1.3.9	Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT	118
4.3.1.3.10	Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen – RCT	122
4.3.1.3.11	Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen – RCT	126
4.3.1.3.12	Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen – RCT	130
4.3.1.3.13	Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT	135
4.3.1.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen – RCT	140
4.3.1.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen – RCT	143
4.3.1.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen – RCT	146
4.3.1.3.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – RCT	150
4.3.1.3.18	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren– RCT	153
4.3.1.3.19	Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen – RCT	156
4.3.1.3.20	Subgruppenanalysen – RCT	165
4.3.1.3.20.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität über 24 Wochen“ – RCT	168
4.3.1.3.20.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – RCT	169
4.3.1.3.20.3	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – RCT	170
4.3.1.3.20.4	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen“ – RCT	171
4.3.1.3.20.5	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“ – RCT	175

4.3.1.3.20.6	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	176
4.3.1.3.20.7	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	178
4.3.1.3.20.8	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	179
4.3.1.3.20.9	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	180
4.3.1.3.20.10	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ – RCT ...	181
4.3.1.3.20.11	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ – RCT	183
4.3.1.3.20.12	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ – RCT	185
4.3.1.3.20.13	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ – RCT.....	187
4.3.1.3.20.14	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ – RCT	197
4.3.1.3.20.15	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ – RCT	198
4.3.1.3.20.16	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“ – RCT.....	199
4.3.1.3.20.17	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – RCT	201
4.3.1.3.20.18	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – RCT	202
4.3.1.3.20.19	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ – RCT.....	203
4.3.1.3.21	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	204

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	209
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	209
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	209
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	209
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	210
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	210
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	212
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	213
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	213
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	214
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	214
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	215
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	216
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	216
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	216
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	216
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	216
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	217
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	217
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	218
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	218
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	219
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	233
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	234
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	234
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	234
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	234
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	235
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	239
4.7	Referenzliste.....	240
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	245
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	249
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	251
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	253
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	269
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	285

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	21
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt	23
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	32
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	37
Tabelle 4-5: Klassifizierung der Schwere der UE.....	55
Tabelle 4-6: Klassifizierung für den kausalen Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation.....	56
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Gesamtpopulation, FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (≥ 18 Jahre, FASS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Mortalität über 24 Wochen“	87
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Mortalität über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	88
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“	89
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	91
Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	92
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“	94
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	96
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen“	98
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen – absolute FEV ₁ %-Verbesserung als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	100
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen – relative FEV ₁ %-Verbesserung als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	101
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“	103
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	104
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	106
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	108
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	110
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	112
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	114
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	116
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“.	118
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	120
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“	122
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	124
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“	126
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	128
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“	130
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	132
Tabelle 4-55: Responderanalyse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	133

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“	135
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	137
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“	140
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset.....	142
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“	143
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset.....	145
Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“	146
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset	148
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“	150
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset	152
Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“	153

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset	155
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“	156
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 24 Wochen, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset	158
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 24 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset	161
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE \geq 3) über 24 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset	162
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 24 Wochen, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset	163
Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“	169
Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“	170
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen - absolute FEV ₁ %-Verbesserung als Responderdefinition“	171
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen - relative FEV ₁ %-Verbesserung als Responderdefinition“	173
Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“	175
Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“.....	176
Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“.....	178
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	179

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ .	180
Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ - Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation.....	181
Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“	183
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	184
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“	185
Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ - Responderanalyse.....	186
Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“	187
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	191
Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“	197
Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“	198
Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“	199
Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“	202
Tabelle 4-100: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt	204
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	210
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	210
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	210
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	211
Tabelle 4-105: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	211
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	214
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	214

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	215
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-110: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt	220
Tabelle 4-111: Übersicht über die Ergebnisse der Studie VX12-770-112.....	225
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	233
Tabelle 4-113: Liste der eingeschlossenen Studien	239
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-110.....	269
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-110.....	286

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	112
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	116
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	120
Abbildung 4-6: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre	236
Abbildung 4-7: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV ₁ %	237
Abbildung 4-8: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX11-770-110	284

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
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)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full Analysis Set
FASS	Full Analysis Subset (Patienten des FAS \geq 18 Jahre)
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GEE	Generalized Estimating Equations
ggf.	gegebenenfalls
GLIM	Generalized Linear Mixed Model
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Inc.	Incorporated
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IVA	Ivacaftor
IWRS	interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LS-MW	Least Square Mittelwert (Least Square Means)

Abkürzung	Bedeutung
m ²	Quadratmeter
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
MCID	minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
Minn.	Minneapolis
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PLA	Placebo
PMM	Pattern Mixture Model
PT	Preferred Term
q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
qd	quaque die (täglich)
QS	Qualitätssicherung
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UT	Utah
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet D von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung der Anwendungsgebiete A, B und C dar und umfasst Patienten mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis; CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen vorliegt.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie (VX11-770-110) im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT). Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

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

Die hierfür herangezogene randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial; RCT) VX11-770-110 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) [1] und diente auch als Grundlage für die erstmalige Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das Anwendungsgebiet D von Ivacaftor, in dem der G-BA Ivacaftor einen Zusatznutzen beschieden hatte (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200) [2]. Ergänzend werden die Daten der supportiven Rollover-Studie VX12-770-112 im Abschnitt 4.4.2 dargestellt. Die Studie VX12-770-112 wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Patientenpopulation

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur:

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

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, betrachtet.

Interventionen und Vergleichstherapie

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

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF bei Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, ermöglichten. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [4, 5] und Tezacaftor/Ivacaftor [6] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutation zugelassen.

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

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

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

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

Endpunkte

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

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen
- Surrogatparameter: absolute Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV₁%) über 24 Wochen (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

Morbidität

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) (absolut) über 24 Wochen
- Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer 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 intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Lebensqualität

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten

- Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen

Studientypen

Es wurde eine RCT eingeschlossen.

Datenquellen

Die Literatur- und Registerrecherche sowie die Studien des pharmazeutischen Unternehmers lieferten eine Studie, die relevant für die vorliegende Fragestellung ist. Die Studie VX11-770-110 ist eine RCT, deren Ergebnisse in diesem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens dargestellt werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	1	Patienten mit CF ohne R117H-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit CF mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen, die noch nicht 18 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC bei CF	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	RCT	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^{a,b}	7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	7

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse vorliegen.</p> <p>b: Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [9].</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Studienqualität

Für die vorliegende Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer RCT (VX11-770-110) von hoher Qualität herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor mit der zVT (BSC).

Validität der herangezogenen Endpunkte

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

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

Evidenzstufe

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht ausschließlich auf den Ergebnissen einer RCT (VX11-770-110) und entspricht somit dem höchstmöglichen Evidenzgrad bei Vorhandensein einer Einzelstudie.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden im Folgenden zunächst jeweils auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, bevor durch die Gesamtschau dieser Einschätzung auf Endpunktebene das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt bestimmt wird.

Aufgrund der Zulassung für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), werden in diesem Dossier im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse der ≥ 18 -Jährigen der Studie VX11-770-110 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Mortalität			
Mortalität über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
Morbidität			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	5,47 [1,05; 9,89], p=0,017 0,75 [0,13; 1,37], p=0,019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	10,85 [2,78; 18,92], p=0,010 0,81 [0,19; 1,43], p=0,012	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen			
absolute Verbesserung			
Schwellenwert < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,94 [1,25; 6,92], p=0,014	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,65 [1,08; 6,52], p=0,034	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	5,96 [1,47; 24,19], p=0,013	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	8,51 [1,14; 63,61], p=0,037	kein Hinweis auf Zusatznutzen
relative Verbesserung			
Schwellenwert < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,43 [1,22; 4,85], p=0,012	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,84 [1,18; 6,85], p=0,020	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,12 [1,13; 8,58], p=0,028	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,98 [1,25; 12,65], p=0,019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,17; 0,80], p=0,192 0,39 [-0,21; 1,00], p=0,196	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,88 [0,52; 1,52], p=0,656	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,35 [0,08; 1,50], p=0,158	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,35 [0,08; 1,50], p=0,158	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,97 [0,43; 2,18], p=0,936	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,33 [0,07; 1,64], p=0,175	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,34 [0,07; 1,68], p=0,184	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,33 [0,07; 1,61], p=0,171	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,30 [0,06; 1,48], p=0,138	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-20,75 [-29,02; -12,48], p<0,0001 -1,54 [-2,24; -0,84], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Lebensqualität		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,10 [4,52; 19,68], p=0,002
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,91 [0,32; 1,50], p=0,003
	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	1,73 [0,82; 3,66], p=0,146
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,42 [2,10; 18,75], p=0,015
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,71 [0,13; 1,29], p=0,018
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,76 [-4,16; 9,68], p=0,425
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,23 [-0,33; 0,79], p=0,415
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,59 [3,76; 21,41], p=0,006
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,82 [0,23; 1,40], p=0,007
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,04 [1,88; 10,20], p=0,005
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,83 [0,25; 1,42], p=0,006
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,61 [0,45; 12,76], p=0,036
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,61 [0,04; 1,18], p=0,037
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,39 [-0,99; 7,77], p=0,126
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,44 [-0,13; 1,00], p=0,128
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,04 [0,69; 9,39], p=0,024
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,66 [0,08; 1,23], p=0,027

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,28 [-9,74; 3,18], p=0,312	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,29 [-0,86; 0,27], p=0,301	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,22 [-2,47; 14,90], p=0,157	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,41 [-0,15; 0,98], p=0,149	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,10 [-4,99; 9,20], p=0,554	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,17 [-0,39; 0,73], p=0,553	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,95 [-4,13; 6,03], p=0,708	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,11 [-0,45; 0,67], p=0,703	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,96 [0,88; 1,04], p=0,298	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,36 [0,08; 1,62], p=0,160	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen			
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,52 [0,31; 0,86], p=0,005	Hinweis auf geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,27 [0,03; 2,26], p=0,191	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,08 [0,17; 7,10], p=0,934	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen ^b UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten. b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.19 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Unterstützend zu diesen Ergebnissen werden die Langzeitdaten der supportiven Rollover-Studie VX12-770-112 deskriptiv dargestellt (Tabelle 4-111) [10]. Die Daten der Studie VX12-770-112 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die (absoluten) Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 5,5 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant.

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

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

Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Im Rahmen einer großen Registerstudie in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America; USA) und in Großbritannien konnte eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor gezeigt werden [11].

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

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 über 104 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen hinsichtlich der absoluten Änderung des FEV₁% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-111).

Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% sind in der Größenordnung von ca. 11 % im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Bezüglich Hedges' g wird ein statistisch signifikanter Vorteil erreicht. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) liegt jedoch unterhalb von 0,2. Allerdings zeigen die konsistent signifikanten Verbesserungen der zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt durch Ivacaftor hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt.

Auch die relativen Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vorher-Nachher-Vergleich zeigen, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird. Daraus ergibt sich unmittelbar, dass bei längerer Behandlungsdauer dieser Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten mit sich bringt. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien konnte eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor gezeigt werden [11].

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

Die Daten der Langzeitstudie VX12-770-112 zeigen über 104 Wochen hinsichtlich der relativen Änderung des FEV₁% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-111).

Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Sowohl hinsichtlich der absoluten als auch der relativen Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% wurden Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten durchgeführt.

Die Responderrate für die absoluten Verbesserungen des FEV₁% zeigt für sämtliche Schwellenwerte (3,5 %, 5 %, 7,5 % und 10 %) eine statistisch signifikante Überlegenheit im Ivacaftor-Arm.

Die Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt. Die relativen Risiken der Responderraten erreichten Werte von knapp 2,7 (Schwellenwert 5 %) bis hin zu 8,5 (Schwellenwert 10 %), was die dramatisch höheren Responderaten unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo illustriert. Fünfzig Prozent der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen absoluten Schwellenwert in der Verbesserung des FEV₁% von 5 % und immer noch ein Drittel dieser Patienten verbessern sich um mehr als 10 % in dem FEV₁% nach Behandlung mit Ivacaftor.

Bezüglich der Responderanalysen hinsichtlich der relativen Verbesserungen des FEV₁% werden statistisch signifikant höhere Responderraten im Ivacaftor-Arm bis zu einem Schwellenwert von 10 % erreicht. Damit liegt auch bei dieser Operationalisierung eine nachgewiesene, klinisch relevante Überlegenheit für Ivacaftor im Vergleich zu BSC vor.

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

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

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 stützen die Ergebnisse der Responderanalyse im Hinblick auf die Schwellenwerte 7,5 % und 10 %. Die anderen Schwellenwerte wurden in dieser Studie nicht erhoben (Tabelle 4-111).

Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der belegt, dass der ursächliche Therapieansatz von Ivacaftor auch tatsächlich funktioniert. Der Effekt zugunsten von Ivacaftor liegt absolut bei statistisch signifikanten knapp 21 mmol/l. Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes.

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

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R sind statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC (mittlere Differenz knapp 12,1 Punkte). Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor. Eine zusätzlich angestellte Responderanalyse zeigt einen ebenfalls deutlichen Trend in Richtung zu einer höheren Responderrate unter Ivacaftor (Responderrate 16 Prozentpunkte höher als unter BSC); dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant. Da die Trends beider Analysen gleichgerichtet sind und auch die klinische Relevanz unabhängig durch Hedges' g belegt werden konnte, stellt die fehlende Signifikanz bei den Responderanalysen angesichts des sehr kleinen Stichprobenumfangs keine Einschränkung in der klinischen Gesamtbewertung dar.

Da diese Domäne die Patienteneinschätzung der Lungenfunktion als ein Leitsymptom der CF-Erkrankung widerspiegelt, kommt diesem Ergebnis höchste Relevanz zu. Es zeigt unmittelbar an, wie der Patient (im Mittel) über 24 Wochen die Verbesserung der Lungenfunktion subjektiv erlebt und einschätzt. Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112, die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, unterstützen diese Ergebnisse und zeigen ebenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor über 104 Wochen. In der Responderanalyse zeigt sich unter Ivacaftor über 48 Wochen eine vergleichbare Responderrate (Tabelle 4-111).

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in fünf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“ und „Essstörungen“ des CFQ-R sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Die klinische Relevanz dieses Effektes wird durch das Hedges' g belegt, dessen 95 %-KI für zwei dieser Domänen („Vitalität“ und „Gefühlslage“) jeweils die Grenze von 0,2 überschreitet.

Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in wesentlichen Bereichen des Lebens von CF-Patienten, in denen sie durch ihre Erkrankung Einschränkungen erfahren.

Es ist hervorzuheben, dass dieses Ergebnis zeigt, wie durch die Therapie mit Ivacaftor sehr unterschiedliche, wesentliche Dimensionen des Lebens positiv beeinflusst werden. Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Daten der Langzeitstudie VX12-770-112, die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, unterstützen diese Ergebnisse zum Großteil. Für die Mehrheit der Domänen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“) liegt im Durchschnitt unter Ivacaftor über 104 Wochen eine Verbesserung vor. Für die übrigen Domänen („Gefühlslage“, „Körperbild“, „Therapiebelastung“ und „gastrointestinale Symptome“) schwankt die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 104 und scheint während der Behandlungsphase stabil zu bleiben (Tabelle 4-111).

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen

Moderate UE traten unter Ivacaftor signifikant weniger auf als unter Placebo. Hierbei wurde für 41,7 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 80,8 % im Placebo-Arm mindestens ein moderates UE (CTCAE \geq 2) bis Woche 24 gemeldet. Hingegen liegt für das Auftreten von mindestens einem schweren UE (CTCAE \geq 3) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Zudem wurden keine lebensbedrohlichen UE (CTCAE \geq 4/5) gemeldet.

Bei der Behandlung mit Ivacaftor wurde somit eine Verminderung moderater Nebenwirkungen und keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwereren Nebenwirkungen beobachtet. Die Daten der Langzeitstudie unterstützen diese Ergebnisse zur Sicherheit. Zwei Patienten in dieser Studie brachen die Therapie mit Ivacaftor ab, 17 Patienten erfuhren ein SUE, 10 Patienten erfuhren ein schweres UE (CTCAE \geq 3) und 15 Patienten hatten ein UE, das mit der Studienmedikation assoziiert war, wobei hier auf die deutlich längere Expositionsdauer in der Langzeitstudie hingewiesen sei (im Durchschnitt 622 Tage in VX12-770-112 vs. 151 Tage in VX11-770-110).

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens

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

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX11-770-110 wird die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Alle in Studie VX11-770-110 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch weitere Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Studie VX11-770-110 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung dieses Anwendungsgebietes hatte der G-BA Ivacaftor einen Zusatznutzen attestiert (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200) [2].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet D ist eine Indikationserweiterung von Ivacaftor zu den Anwendungsgebieten A, B und C. Das in diesem Dossier dargestellte Anwendungsgebiet D umfasst Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie (VX11-770-110) im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit BSC als zVT. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

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

Die Fragestellung dieses Anwendungsgebietes beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikation von Ivacaftor bei erwachsenen Patienten mit CF und einer nachgewiesenen R117H-Mutation im CFTR-Gen. Der Nachweis wird auf Basis einer RCT (VX11-770-110) durchgeführt. Supportiv werden Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 in Abschnitt 4.4.2 dargestellt, die die Ergebnisse der RCT VX11-770-110 stützen. Die Studie VX12-770-112 wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Patientenpopulationen

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur:

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

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, betrachtet.

Interventionen und Vergleichstherapie

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

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF bei Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, ermöglichten. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [4, 5] und Tezacaftor/Ivacaftor [6] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutation zugelassen.

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

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

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen RCT (VX11-770-110) erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen
- Surrogatparameter: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen
- Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer 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
 - Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen

Studientypen

Es wurde eine RCT (VX11-770-110) eingeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	1	Patienten mit CF ohne R117H-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit CF mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen, die noch nicht 18 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC bei CF	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	RCT	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^{a,b}	7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	7

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse vorliegen.</p> <p>b: Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [9].</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d. h. der Population der zugelassenen Indikation des zu bewertenden Arzneimittels. Die erweiterte Zulassung von Ivacaftor ist die Behandlung von CF bei erwachsenen Patienten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Intervention

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

Vergleichstherapie

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

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

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

Endpunkte

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

Studientyp

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

Des Weiteren werden abgeschlossene Studien oder laufende Studien, die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen, in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Das entspricht auch den Vorgaben der Leitlinie der EMA zur Durchführung von klinischen Studien zur Zulassung neuer Medikamente bei CF [12]. Der Fokus bei der Studienselktion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern sie zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der RCT (VX11-770-110) 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 studien-spezifischen Flussdiagramme (Flow-Charts) beschrieben.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Charakteristika der Studienpopulation (Patientencharakteristika) für die Studie VX11-770-110 werden anhand demographischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast, die jeweils zu Studienbeginn (Baseline) erhoben wurden, beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- BMI [kg/m²]
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Genotyp der vorliegenden CFTR-Mutation
- Poly-T Status auf dem R117H-Allel (5T/7T)
- FEV₁%
- Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l]
- Vorliegen einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*

Aufgrund der Zulassung für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), werden in diesem Dossier im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse der ≥ 18 -Jährigen der Studie VX11-770-110 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Mortalität

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen während der Studienteilnahme wird pro Studienarm dargestellt.

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

Morbidität

Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die FEV₁% beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [12]. Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit der CF-assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit der CF-assoziierten Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung in der Indikation CF (bezogen auf eine andere Mutation im CFTR-Gen) FEV₁% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [13].

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX11-770-110 erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV₁% über 24 Wochen. Des Weiteren werden jeweils Responderanalysen für die absoluten und die relativen Veränderungen berichtet. Hierzu werden die Ergebnisse mittels vier verschiedener Schwellenwerte dargestellt (Verbesserung um 3,5 %, 5 %, 7,5 % und 10 %).

Operationalisierung:

Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV₁) erfolgte zu jeder 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 β -Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.

Im Studienverlauf der Studie VX11-770-110, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrische Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:

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

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [14]. Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte für erwachsene Patienten nach Hankinson [15]. Der Anteil des forcierten Einsekunden-volumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.

Die primäre Analyse erfolgt sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁% mittels der Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)-Methode: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% adjustiert.

Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie demnach als Morbiditätsendpunkt. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA [12]. Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung in der Indikation CF (bezogen auf eine andere Mutation im CFTR-Gen) den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [13].

Operationalisierung:

Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde bei Patienten im Alter von ≥ 21 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten < 21 Jahre wurde die Körpergröße zu jedem Studienzeitpunkt jeweils dreimal bestimmt.

Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

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

Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt (Veränderungsrate) der Änderungen des Körpergewichts bzw. des BMI über den Studienverlauf von 24 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und BMI.

Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen, darunter:

- Anzahl der Patienten mit mindestens einer 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
- Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen

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

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [16-19]. Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Durchschnittlich treten bei Patienten mit einem 30 %-igen FEV₁ jährlich mehr als zwei pulmonale Exazerbationen auf, während Patienten mit FEV₁ zwischen 50-80 % etwa eine Exazerbation im Jahr erleiden (diese Angaben wurden bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ermittelt, gelten aber weitgehend analog bei CF [20]). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden [16]. Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [21]. Pulmonale Exazerbationen sind somit ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt [2, 21-24]. 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 [13].

Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie VX11-770-110 definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:

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

Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h., der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, welches zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [25]. 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 [26]. Dieser Parameter wird supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung:

Zu jedem Studienzeitpunkt erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct[®], Wescor, Logan Utah (UT)). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, an dem die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte.

Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über den Studienverlauf von 24 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo beruht auf einem adjustierten MMRM mit den Faktoren Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung \times Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und zudem nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.

Lebensqualität

Folgende Endpunkte zur Lebensqualität werden dargestellt:

- *Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen*
- *Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen*
- *Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen*

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen [27, 28]. Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch CF beeinträchtigt [29]. Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar [30].

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst [30, 31]. Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus der Erhebung dieser wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln [32]. Der Fragebogen CFQ-R ist ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt [33-37]. Eine Differenz von mindestens vier Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference; MCID) angegeben [38]. Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung [31, 32, 39, 40].

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

Operationalisierung:

Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die erwachsenen Patienten füllten den CFQ-R Fragebogen für „Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.

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

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

Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt pro Domäne mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne).

In der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird eine Differenz von mindestens vier Punkten als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert [38]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens vier Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.

Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- *Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen*
- *Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten*
- *Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren*
- *Detailldarstellung der UE nach SOC und PT über 24 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 Studienauswertung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 15.1, 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 eigenen Endpunkt zur Mortalität).

Die Schwere jeglicher UE und SUE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mit Hilfe der CTCAE Version 4.0 des National Cancer Institute (NCI) vorgenommen (Tabelle 4-5). UE von Grad 4 und 5 wurden als lebensbedrohlich zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Klassifizierung der Schwere der UE

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

Im vorliegenden Dossier werden alle UE nach Schweregrad (CTCAE ≥ 2 , ≥ 3 und $\geq 4/5$) dargestellt. Auf eine Darstellung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 1 wird verzichtet, da diese Analyse alle Patienten mit jeglichem UE umfasst und diese Daten bereits unter dem Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.14).

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

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

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

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

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

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

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

Es werden alle Ereignisse des Safety Subsets berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX12-770-112 teilnahmen, gingen nach 24 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX11-770-110 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war. Das Safety Subset umfasst analog zur FASS (Full Analysis Subset) ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre und ist mit der FASS identisch.

Dargestellte Effektschätzer

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das Relative Risiko (RR) inklusive des zugehörigen 95 %-KI und des p-Werts berichtet. Zudem wird das Odds Ratio (OR) sowie die absolute Risikodifferenz (RD; inkl. 95 %-KI und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der RR statt.

Wenn für kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert und analog mittels Relativer Risiken ausgewertet.

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

Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR für binäre Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertdifferenzen (und deren 95 %-KI) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche Endpunkte die Ergebnisse anstatt der Mittelwertdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95 %-KI) als Schätzer für die Effektstärke (Effect Size) dargestellt. Ein Effekt gilt gemäß der Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodik [41] als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (MMRM) unter Verwendung der absoluten Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable ausgewertet. Eine Adjustierung erfolgt mittels einer „Unstructured Covariance Matrix“.

Die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen wird als Rate Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) angegeben. Die Berechnung erfolgt mittels GEE-Modell: Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten und log(Studienzeit) als „Offset“.

Für Endpunkte, die über die Zeit mittels Time-to-Event Analysen ausgewertet werden, werden als Effektschätzer Hazard Ratios (HR) mit 95 %-KI und p-Werten berichtet. Die Berechnung des HR erfolgte für die Zeit bis zum ersten Ereignis sowie für zensierte Beobachtungen mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit wenigstens zwei Ereignissen in jedem Studienarm): Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für den primären Studienendpunkt, die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen, wurden zusätzlich zur primären Auswertung mittels MMRM drei weitere Analysemethoden angewendet, deren Ergebnisse in der vorliegenden Ergebnisdarstellung berichtet werden:

- Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance; ANCOVA) mittels multipler Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (Dropout Reason-based Multiple Imputation Method).
- Für Patienten, die die Studie abbrechen, werden die FEV₁%-Werte mittels multipler Imputation ersetzt, und zwar für Patienten mit den folgenden Abbruchgründen: UE; Noncompliance bei der Studiendurchführung, Tod, Entscheidung des Behandlers oder Gabe von nicht protokollgemäßer Medikation. Pattern Mixture Model (PMM) für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (Missing Pattern).
- Nichtparametrische Analyse: Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte Stichproben bezüglich der Veränderung von der Baseline für FEV₁%, stratifiziert nach FEV₁-Wert (< 70 %, 70 % - 90 %, > 90 %).

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

Das Kollektiv der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre), das die Zielpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung bildet und dessen Ergebnisse im Folgenden ausschließlich dargestellt werden, ist per se eine Subgruppe der a priori geplanten Gesamtstudienpopulation.

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

- Mortalität über 24 Wochen
- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen
- Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R 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 nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen

In der Studie VX11-770-110 werden folgende Merkmale zur Definition der Subgruppen verwendet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa)
- Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja vs. nein)

- Poly-T Status (5T vs. 7T)
- Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)

Diese Subgruppenanalysen waren a priori im Statistischen Analyseplan (SAP) zumindest für das Gesamtstudienkollektiv der Studie VX11-770-110 (inkl. Patienten < 18 Jahren) festgelegt. Erforderliche Nach-Analysen für die Subgruppe der ≥18-Jährigen wurden post hoc im Rahmen der Erstellung dieser Nutzenbewertung berechnet.

Eine weitere Aufspaltung der Population der ≥18-Jährigen in verschiedene Altersklassen wird für die vorliegende Indikation aus medizinischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet. Der Schweregrad der Erkrankung wird durch die beiden Subgruppenmerkmale FEV₁% bei Baseline und den Poly-T Status adäquat abgebildet. Die Trennpunkte „< 70 %/≥ 70 bis ≤ 90 %/> 90 %“ des quantitativen Merkmals „FEV₁% bei Baseline“ wurden a priori im SAP festgelegt. Da in der Zielpopulation nur ein Patient (im Ivacaftor-Arm) ein FEV₁% > 90 % aufwies, wurden die Trennpunkte, die den Schweregrad der Erkrankung adäquat widerspiegeln, post hoc modifiziert (< 70 % vs. ≥ 70 %).

Die getrennte Darstellung der Ergebnisse nach Region entspricht einer länderspezifischen Darstellung, da die eingeschlossene Studie ausschließlich im Vereinigten Königreich (United Kingdom; UK) und den USA durchgeführt wurde. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren hingegen wird aus statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet.

Das Merkmal „Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ wurde für die Endpunkte

- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

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

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Dabei wird ein p-Wert < 0,05 als ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation bewertet [41]. Dennoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Um die Rate der „falsch positiven“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können, müsste bei solchen post hoc Analysen eine geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen werden. Eine solche Adjustierung wurde in diesem Nutzendossier allerdings nicht angewandt, da die IQWiG-Methodik ein solches Vorgehen nicht vorsieht [41]. Jedoch ist zu beachten, dass durch das erhöhte Fehlerrisiko 1. Art die Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte kritisch bewertet werden muss.

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

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methoden regelhaft nur dann durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [41].

Gemäß Tragender Gründe werden die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19; [42]).

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

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

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da direkte Evidenz in Form einer RCT vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX06-770-101	ja	ja	abgeschlossen	<u>Teil 1:</u> 28 Tage mit 7-28-tägiger Washout-Phase <u>Teil 2:</u> 28 Tage	<u>Teil 1:</u> 1. Ivacaftor 25 mg oder 75 mg für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Ivacaftor 75 mg oder 25 mg für 14 Tage 2. Ivacaftor 75 mg oder 150 mg für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Ivacaftor 150 mg oder 75 mg für 14 Tage oder 3. Placebo für 14 Tage → 7-28-tägige Washout-Phase → Placebo für 14 Tage <u>Teil 2:</u> Ivacaftor 150 mg, 250 mg oder Placebo für 28 Tage Die Tagesgesamtdosen wurden auf zwei Einzeldosen (q12h) aufgeteilt.
VX08-770-102	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Ivacaftor 150 mg q12h, Placebo q12h
VX08-770-103	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	<u>Teil A:</u> Ivacaftor 100 mg (Einzeldosis) <u>Teil B:</u> Ivacaftor 150 mg q12h, Placebo q12h
VX08-770-104	ja	ja	Teil A: abgeschlossen Teil B: abgebrochen	<u>Teil A:</u> 16 Wochen <u>Teil B:</u> 96 Wochen	Ivacaftor 150 mg oder Placebo q12h
VX10-770-106	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	2x täglich Ivacaftor 150 mg oder Placebo
VX11-770-110	ja	ja	abgebrochen ^a	24 Wochen	Ivacaftor 150 mg q12h, Placebo q12h

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX12-770-111	ja	ja	abgeschlossen	<u>Teil 1:</u> 20 Wochen <u>Teil 2:</u> 16 Wochen	<u>Teil 1:</u> <u>Studiensequenz 1:</u> Ivacaftor 150 mg q12h → Washout → Placebo q12h <u>Studiensequenz 2:</u> Placebo q12h → Washout → Ivacaftor 150 mg q12h <u>Teil 2:</u> Ivacaftor 150 mg q12h (Open-label)
VX12-770-113	ja	ja	abgeschlossen	Crossover-Phase: 4 Wochen Behandlung 4 Wochen Washout-Phase Open-label Phase: 8 Wochen	Ivacaftor 150 mg oder Placebo q12h
VX14-661-108	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen 8 Wochen Behandlung 8 Wochen Washout-Phase 8 Wochen Behandlung	Tezacaftor 100 mg qd/Ivacaftor 150 mg q12h Ivacaftor 150 mg q12h Placebo
VX15-770-123	ja	ja	abgebrochen	<u>Behandlungsphase 1:</u> 8 Wochen <u>Behandlungsphase 2:</u> 8 Wochen <u>Open-label Phase:</u> 120 Wochen	<u>Behandlungsphasen:</u> Ivacaftor 50 mg oder 75 mg (Granulat) oder Placebo q12h <u>Open-label Phase:</u> Ivacaftor 50 mg oder 75 mg q12h als Granulat oder Ivacaftor 150 mg q12h als Filtablette
a: Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [9]. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.06.2019

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX06-770-101	andere Population
VX08-770-102	andere Population
VX08-770-103	andere Population
VX08-770-104	andere Population
VX10-770-106	andere Population
VX12-770-111	andere Population
VX12-770-113	andere Studiendauer
VX14-661-108	andere Population
VX15-770-123	andere Population
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

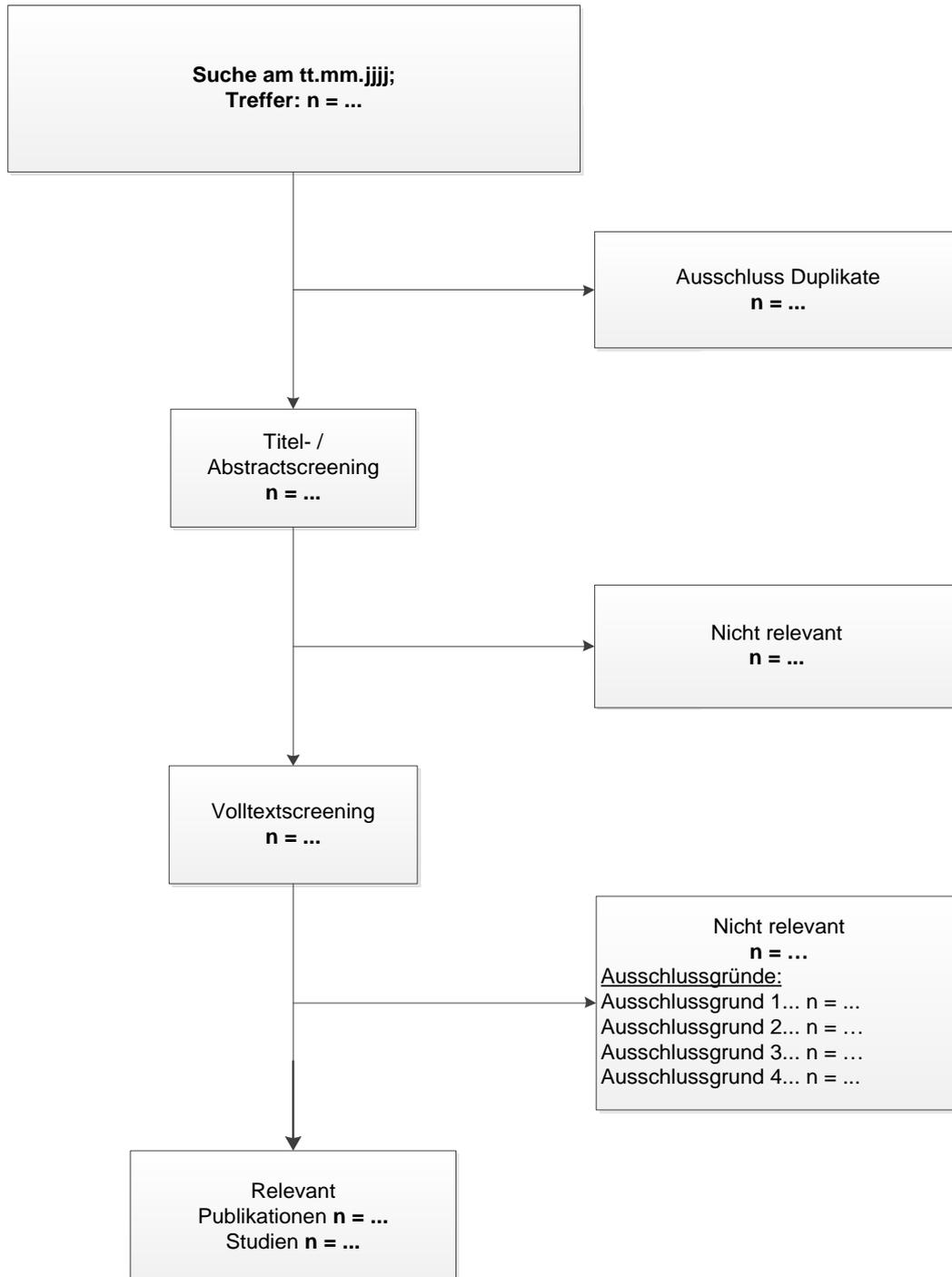


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

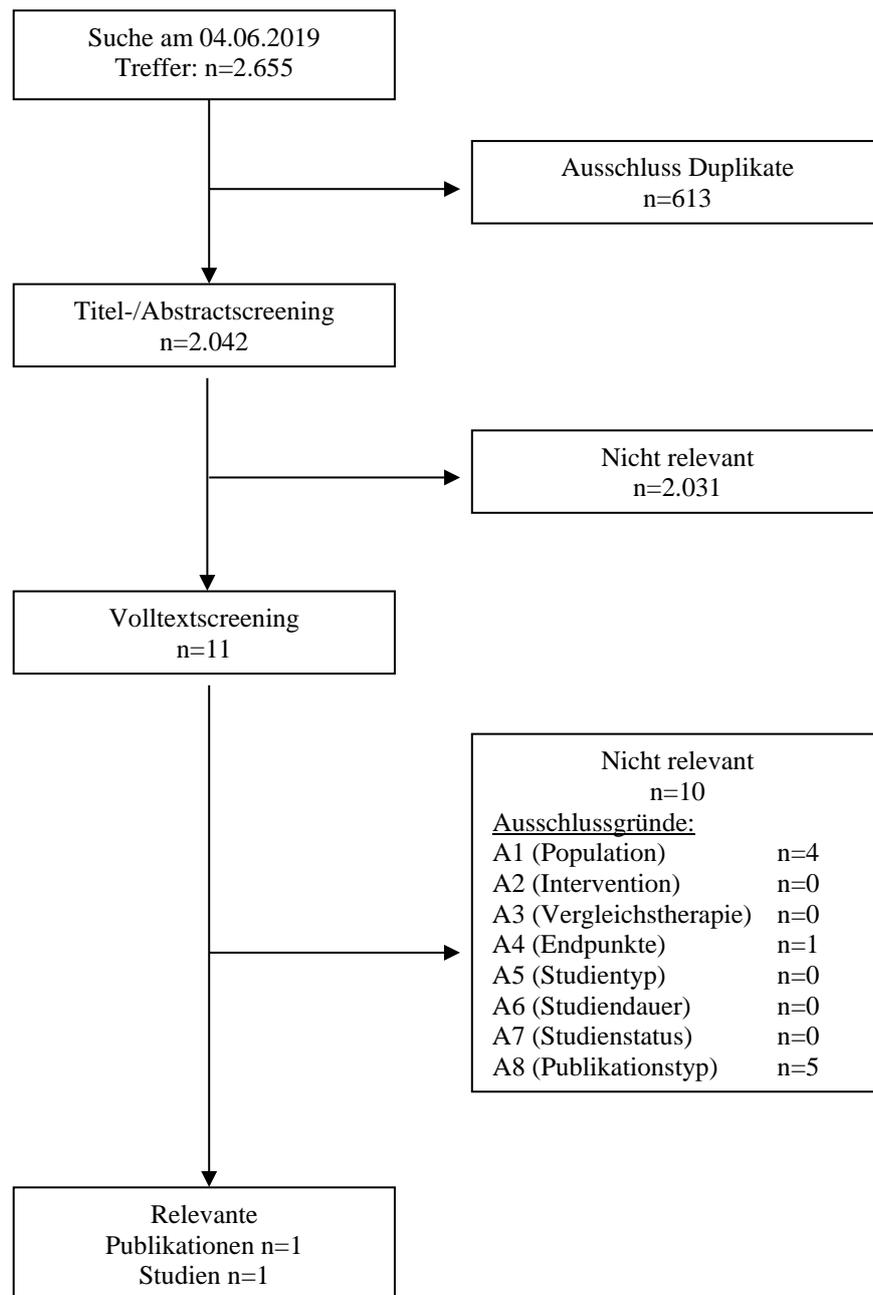


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VX11-770-110	ClinicalTrials.gov: [ID: NCT01614457 [43]] EU-CTR: [ID: EUCTR2012-000387-19-GB [44]] WHO: [ID: EUCTR2012-000387-19-GB [45]]	ja	ja	abgeschlossen ^b
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [9]. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.06.2019

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
VX11-770-110	ja	ja	nein	ja [9]	ja [43-45]	ja [46]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
<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>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX11-770-110	RCT, Phase III, doppelblind, parallel	Patienten mit CF im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer R117H-Mutation auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens	Ivacaftor (n=34) Placebo (n=36 ^c) jeweils zusätzlich zu BSC Anzahl randomisierter Patienten ≥ 18 Jahre ^a : Ivacaftor (n=24) Placebo (n=26) „FASS“ ^b	Screening: 2 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 3-4 Wochen	27 Zentren in Europa (UK) und USA 07/2012 - 10/2013	<u>primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV ₁ % <u>weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten, Dauer) Veränderung des BMI Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (S)UE UE nach Schweregrad UE, die zum Therapieabbruch führten

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>				UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren Mortalität
<p>a: Aufgrund der Zulassung für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), werden in diesem Dossier im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse der ≥ 18-Jährigen dargestellt.</p> <p>b: Die angegebene Anzahl der randomisierten Patienten ≥ 18 Jahre ist identisch mit der Teilmenge der Patienten ≥ 18 Jahre des FAS der Studie VX-770-110, welches seinerseits identisch ist mit dem Safety Set. Diese für die Darstellungen zum Zusatznutzen relevante Teilmenge wird im Folgenden als FASS bezeichnet.</p> <p>c: Ein Patient im Placebo-Arm erhielt keine Studienmedikation und wurde daher nicht im FAS berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX11-770-110 [9]</p>						

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

Studie	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX11-770-110	Ivacaftor 150 mg, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Placebo, oral q12h (zusätzlich zu BSC)	Behandlungsdauer: 24 Wochen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Tabelle 4-13 zeigt die Charakteristika der Gesamtpopulation der Studie VX11-770-110, die alle eingeschlossenen Patienten (einschließlich Patienten jünger als 18 Jahre) umfasst (Full Analysis Set, FAS). Die darauffolgende Tabelle 4-14 stellt die Charakteristika für die Patienten im Indikationsgebiet (≥ 18 Jahre) dar (FASS). Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.

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

Studie VX11-770-110 (FAS)	Ivacaftor + BSC N=34	Placebo + BSC N=35
Geschlecht, n (%)		
männlich	15 (44,1)	15 (42,9)
weiblich	19 (55,9)	20 (57,1)
Alter, MW \pm SD [Jahre]	29,2 \pm 16,57	32,7 \pm 17,43
BMI, MW \pm SD [kg/m ²]	24,48 \pm 6,25	23,07 \pm 6,02
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	34 (100,0)	35 (100,0)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (2,9)	-
andere	33 (97,1)	35 (100,0)
Region, n (%)		
Nordamerika	24 (70,6)	30 (85,7)
Europa	10 (29,4)	5 (14,3)

Studie VX11-770-110 (FAS)	Ivacaftor + BSC N=34	Placebo + BSC N=35
Genotyp, n (%)		
R117H/3659DELC	0 (0)	1 (2,9)
R117H/621+1G>T	1 (2,9)	0 (0)
R117H/F508DEL	28 (82,4)	25 (71,4)
R117H/DELTA I507	1 (2,9)	0 (0)
R117H/E60X	0 (0)	1 (2,9)
R117H/G103X	0 (0)	1 (2,9)
R117H/G542X	1 (2,9)	0 (0)
R117H/R117H	1 (2,9)	1 (2,9)
R117H/R553X	0 (0)	1 (2,9)
R117H/R560T	1 (2,9)	0 (0)
R117H/S341P	0 (0)	1 (2,9)
R117H/unbekannt	0 (0)	1 (2,9)
R117H/W1282X	0 (0)	2 (5,7)
R117H/2184INSA	0 (0)	1 (2,9)
R117H/S489X	1 (2,9)	0 (0)
Poly-T Status auf dem R117H-Allel, n (%)		
5T	21 (61,8)	27 (79,4)
7T	12 (35,3)	8 (23,5)
unbekannt	1 (2,9)	0 (0,0)
FEV₁%, n (%)		
< 70 %	13 (38,2)	15 (42,9)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	14 (41,2)	14 (40,0)
> 90 %	7 (20,6)	6 (17,1)
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)		
MW ± SD	67,26 ± 23,45	73,436 ± 19,74
Pseudomonas aeruginosa Infektion, n (%)		
ja	15 (44,1)	19 (54,3)
nein	19 (55,9)	16 (45,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Tabelle 10-2 im Studienbericht der Studie VX11-770-110 [9]		

Analyse-Population (FASS)Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (≥ 18 Jahre, FASS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX11-770-110 (FASS^a)	Ivacaftor + BSC N=24	Placebo + BSC N=26
Geschlecht, n (%)		
männlich	11 (45,8)	10 (38,5)
weiblich	13 (54,2)	16 (61,5)
Alter, MW \pm SD [Jahre]	37,5 \pm 12,1	40,6 \pm 12,6
BMI, MW \pm SD [kg/m ²]	26,9 \pm 5,2	24,9 \pm 5,7
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	24 (100)	26 (100)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (4,2)	0 (0)
andere	23 (95,8)	26 (100)
Region, n (%)		
Nordamerika	16 (66,7)	21 (80,8)
Europa	8 (33,3)	5 (19,2)
Genotyp, n (%)		
R117H/3659DELC	0 (0)	1 (3,8)
R117H/621+1G>T	1 (4,2)	0 (0)
R117H/F508DEL	19 (79,2)	19 (73,1)
R117H/DELTA I507	1 (4,2)	0 (0)
R117H/E60X	0 (0)	1 (3,8)
R117H/G103X	0 (0)	1 (3,8)
R117H/G542X	1 (4,2)	0 (0)
R117H/R117H	1 (4,2)	0 (0)
R117H/R553X	0 (0)	1 (3,8)
R117H/R560T	1 (4,2)	0 (0)
R117H/S341P	0 (0)	1 (3,8)
R117H/unbekannt	0 (0)	1 (3,8)
R117H/W1282X	0 (0)	1 (3,8)
Poly-T Status ^a auf dem R117H-Allel, n (%)		
5T	17 (70,8)	21 (80,8)
7T	6 (25,0)	4 (15,4)
unbekannt	1 (4,2)	1 (3,8)
FEV ₁ %, n (%)		
< 70 %	13 (54,2)	15 (57,7)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	10 (41,7)	11 (42,3)
> 90 %	1 (4,2)	0 (0)

Studie VX11-770-110 (FASS^a)	Ivacaftor + BSC N=24	Placebo + BSC N=26
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)		
MW ± SD	69,34 ± 24,10	73,01 ± 17,32
Pseudomonas aeruginosa Infektion, n (%)		
ja	14 (58,3)	18 (69,2)
nein	10 (41,7)	8 (30,8)
<p>a: Die angegebene Anzahl der randomisierten Patienten \geq 18 Jahre ist identisch mit der Teilmenge der Patienten \geq 18 Jahre des FAS der Studie VX-770-110, welches seinerseits identisch ist mit dem Safety Set. Diese für die Darstellungen zum Zusatznutzen relevante Teilmenge wird im Folgenden als FASS bezeichnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Tabelle 10-3 im Studienbericht der Studie VX11-770-110 [9]</p>		

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

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

Die Patientenkollektive (Gesamtpopulation (FAS) sowie Patienten \geq 18 Jahre (FASS)) in den beiden Studienarmen sind insgesamt vergleichbar bezüglich der Baseline-Charakteristika. Unter den Patienten \geq 18 Jahre ist der Anteil weiblicher Patienten im Placebo-Arm etwas höher, die Patienten sind im Mittel um ca. drei Jahre älter als im Ivacaftor-Arm. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den mittleren Lungenfunktionswerten. Unter den Patienten \geq 18 Jahre ist der Anteil der Patienten mit Poly-T Status 5T sowie mit einer nachgewiesenen Pseudomonas aeruginosa Infektion im Placebo-Arm jeweils um ca. zehn Prozentpunkte höher als im Ivacaftor-Arm.

Da alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, 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 4-15: 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			
VX11-770-110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, sodass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX11-770-110 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie VX11-770-110
Mortalität über 24 Wochen	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten 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: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R 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 nach Schweregrad gemäß CTCAE 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 UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.3.1 Mortalität über 24 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 4-17: Operationalisierung von „Mortalität über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden. Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.
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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Mortalität über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert	OR [95 %-KI], p-Wert	RD (%) [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
IVA	24	0 (0,0)	k. A.	k. A.	0,0 [-7,5; 7,5], p=1,000
PLA	26	0 (0,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX11-770-110 [9]					

Es traten keine Todesfälle während der Studiendauer auf (Tabelle 4-19). Eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor konnte auch im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien beobachtet werden [11].

Als Surrogatparameter für die Mortalität sind die Ergebnisse der absoluten FEV₁%-Veränderung über 24 Wochen in die Bewertung einzubeziehen. Die Ergebnisse dieses Endpunkts sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Die Responderanalysen der absoluten FEV₁%-Veränderung zeigen aufsteigend bis zu einem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ivacaftor bezüglich der Lungenfunktion.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu jeder 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, der</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Im Studienverlauf, inkl. der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrische Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach der Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [14]. Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte für die erwachsenen Patienten nach Hankinson [15]. Dieser Wert wird als FEV₁% bezeichnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline über 24 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% adjustiert.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse werden zudem die Ergebnisse der folgenden Methoden dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA mittels multipler Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (Dropout Reason-based Multiple Imputation Method) • PMM für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (Missing Pattern) <p>Diese Sensitivitätsanalysen ermöglichen eine Beurteilung des Einflusses von fehlenden Werten und der Modellannahmen des MMRM auf die Ergebnisse.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA – PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110								
IVA	24	67,03 ± 15,37	21	73,35 ± 17,19	21	7,43 ± 6,88	5,47 [1,05; 9,89], p=0,017	0,75 [0,13; 1,37], p=0,019
PLA	26	62,22 ± 14,41	23	63,49 ± 16,90	23	0,72 ± 6,10		
a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV ₁ % adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]								

Die FEV₁%-Werte steigen bis Woche 24 im Ivacaftor-Arm im Mittel um absolut 7,4 %, im Placebo-Arm um 0,7 %. Die adjustierte Differenz der absoluten Änderungen über alle Messpunkte von etwa 5,5 % ist statistisch signifikant (p=0,017) zugunsten von Ivacaftor (Tabelle 4-22).

Es muss bei der Interpretation beachtet werden, dass eine mittlere Zunahme im FEV₁% von 5 Prozentpunkten (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) über die Behandlungsdauer eine bedeutsame Verbesserung darstellt. Da diese Berechnung alle Messpunkte, somit auch Woche 2 und 4, berücksichtigt, illustriert das Ergebnis zudem einen konsistenten und anhaltenden Effekt über den gesamten Studienzeitraum. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) [48] wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (vgl. Abschnitt 4.5.4), die hier präsentierten Ergebnisse sind daher als in hohem Maße patientenrelevant einzustufen.

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

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

Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse für „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Analysemethode	Effektschätzer/Median			
Studie VX11-770-110				
	Mittlere Änderung LS-MW-Differenz IVA – PLA [95 %-KI], p-Wert			
ANCOVA mit Dropout Reason-Based Multiple Imputation	4,80 [1,17; 8,44], p=0,010			
PMM ^a	4,88 [1,40; 8,35], p=0,006			
Studie VX11-770-110				
	Studienarm	Absolute Veränderung		p-Wert
		n	Median	
Wilcoxon ^b	Placebo	26	(-0,25)	p=0,003
	Ivacaftor	24	(5,25)	

Analysemethode	Effektschätzer/Median
<p>a: MMRM: absolute Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable; Behandlung, Studienzeitpunkt, Dropout Pattern, Behandlung×Dropout Pattern, Studienzeitpunkt×Dropout Pattern als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten adjustiert unter Verwendung einer „Compound Symmetry Covariance Matrix“.</p> <p>b: Der stratifizierte Wilcoxon-Rangsummentest (nach Baseline und FEV₁-Wert) basiert auf der absoluten Veränderung von Baseline.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen I [49]</p>	

Alle Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der primären MMRM-Analyse (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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.3 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu jeder 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, der</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Im Studienverlauf, inkl. der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrische Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach der Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [14]. Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte für die erwachsenen Patienten nach Hankinson [15]. Dieser Wert wird als FEV₁% bezeichnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des FEV₁% von Baseline über 24 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% adjustiert.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA – PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110								
IVA	24	67,03 ± 15,37	21	73,35 ± 17,19	21	12,03 ± 12,45	10,85 [2,78; 18,92], p=0,010	0,81 [0,19; 1,43], p=0,012
PLA	26	62,21 ± 14,41	23	63,49 ± 16,90	23	0,36 ± 11,89		
a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV ₁ % adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]								

Die FEV₁%-Werte steigen bis Woche 24 im Ivacaftor-Arm im Mittel um relativ 12 %, im Placebo-Arm um 0,4 %. Die Differenz der relativen Änderungen im FEV₁% beträgt gerundet 12 % zugunsten von Ivacaftor. Die adjustierte Differenz der relativen Änderungen von ca. 11 %, die aus dem MMRM-Modell unter Berücksichtigung aller 24 Wochen ermittelt wurde, ist statistisch signifikant (p=0,010) zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-26).

Wie schon bei der mittleren absoluten Veränderung des FEV₁% ist auch bei der Interpretation der Ergebnisse der relativen Veränderung des FEV₁% zu beachten, dass sich die Patienten im Ivacaftor-Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern, im Placebo-Arm hingegen nicht. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja per se einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde.

Zur Interpretation des hier dargestellten Ergebnisses bezüglich seiner klinischen Relevanz sollten unbedingt auch die Resultate der Responderanalysen zu den relativen Änderungen im FEV₁% beachtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4). Dort zeigt sich, dass aufsteigend bis zu einem Schwellenwert von 10 % (relative Änderung des FEV₁%) die Anzahl der Responder im Ivacaftor-Arm signifikant derer im Placebo-Arm überlegen ist.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.4 Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Die Messung des FEV₁ erfolgte zu jeder 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, der</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Im Studienverlauf, inkl. der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrische Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach der Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [14]. Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte für die erwachsenen Patienten nach Hankinson [15]. Dieser Wert wird als FEV₁% bezeichnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt werden die Responderraten für mehrere Schwellenwerte ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV₁% um mindestens den angegebenen Schwellenwert verbessert hat. Folgende vier verschiedene Schwellenwerte werden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 3,5 % vs. ≥ 3,5 % • < 5 % vs. ≥ 5 % • < 7,5 % vs. ≥ 7,5 % • < 10 % vs. ≥ 10 % <p>Diese Schwellenwerte werden zur Ermittlung der Responderraten sowohl auf die absoluten als auch auf die relativen FEV₁%-Änderungen angewandt.</p> <p>Für die absolute FEV₁%-Änderungen als Responderdefinition erfolgte die Berechnung des RR, OR und RD mittels GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%. Die Berechnung der RD der Schwellenwerte < 7,5 % vs. ≥ 7,5 % und < 10 % vs. ≥ 10 % erfolgte mittels GLIM: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%.</p> <p>Für die relative FEV₁%-Änderungen als Responderdefinition erfolgte die Berechnung des RR, OR und RD mittels GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach Alter und Baseline FEV₁%. Die Berechnung des RD des Schwellenwertes < 10 % vs. ≥ 10 % erfolgte mittels Vierfeldertafel, sofern das GEE-Modell nicht konvergierte.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen – absolute FEV₁%-Verbesserung als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Responder, n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^{a,b} [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %)					
IVA	24	14 (58,3)	2,94 [1,25; 6,92], p=0,014	5,48 [1,52; 19,80], p=0,009	0,37 [0,12; 0,62], p=0,004
PLA	26	5 (19,2)			
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 5 % vs. ≥ 5 %)					
IVA	24	12 (50,0)	2,65 [1,08; 6,52], p=0,034	4,17 [1,16; 15,03], p=0,029	0,31 [0,05; 0,56], p=0,018
PLA	26	5 (19,2)			
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)^b					
IVA	24	10 (41,7)	5,96 [1,47; 24,19], p=0,013	10,68 [1,87; 60,99], p=0,008	0,37 [0,11; 0,64], p=0,007
PLA	26	2 (7,7)			
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 10 % vs. ≥ 10 %)^b					
IVA	24	8 (33,3)	8,51 [1,14; 63,61], p=0,037	12,26 [1,37; 109,44], p=0,025	0,30 [0,07; 0,52], p=0,012
PLA	26	1 (3,8)			

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Responder, n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^{a,b} [95 %-KI], p-Wert
<p>a: GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%.</p> <p>b: GLIM (RD für die absolute Verbesserung der Schwellenwerte < 7, % vs. ≥ 7,5 % und < 10 % vs. ≥ 10 %): Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%.</p> <p>Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 24 werden als Non-Responder definiert.</p> <p>Für die Berechnung der prozentualen Verbesserung wurde im Nenner die Anzahl der FASS-Patienten des jeweiligen Behandlungsarms verwendet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>					

Die Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt. Für sämtliche Schwellenwerte (3,5 %, 5 %, 7,5 % und 10 %) sind die Unterschiede statistisch signifikant. Die relativen Risiken der Responderaten erreichten Werte von knapp 2,7 (Schwellenwert 3,5 %) bis hin zu 8,5 (Schwellenwert 10 %), was die dramatisch höheren Responderaten unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo illustriert. 58 % der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen Schwellenwert in der Verbesserung des FEV₁% von 3,5 % und immer noch ein Drittel aller Patienten verbessern sich um mehr als 10 % in dem FEV₁% nach Behandlung mit Ivacaftor (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen – relative FEV₁%-Verbesserung als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Responder, n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^a [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
Relative Verbesserung (Schwellenwert: < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %)					
IVA	24	15 (62,5)	2,43 [1,22; 4,85], p=0,012	4,69 [1,36; 16,16], p=0,014	0,35 [0,09; 0,61], p=0,008
PLA	26	7 (26,9)			
Relative Verbesserung (Schwellenwert: < 5 % vs. ≥ 5 %)					
IVA	24	13 (54,2)	2,84 [1,18; 6,85], p=0,020	4,83 [1,34; 17,39], p=0,016	0,34 [0,09; 0,60], p=0,009
PLA	26	5 (19,2)			
Relative Verbesserung (Schwellenwert: < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)					
IVA	24	11 (45,8)	3,12 [1,13; 8,58], p=0,028	4,79 [1,23; 18,69], p=0,024	0,30 [0,06; 0,55], p=0,016
PLA	26	4 (15,4)			

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Responder, n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^a [95 %-KI], p-Wert
Relative Veränderungen (Schwellenwert: < 10 % vs. ≥ 10 %)					
IVA	24	10 (41,7)	3,98 [1,25; 12,65], p=0,019	6,45 [1,41; 29,44], p=0,016	0,30 ^b [0,07; 0,53], p=0,011
PLA	26	3 (11,5)			
<p>a: GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%. b: Berechnung nach Vierfeldertafel, sofern das GEE-Modell nicht konvergiert. Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 24 werden als Non-Responder definiert. Für die Berechnung der prozentualen Verbesserung wurde im Nenner die Anzahl der FASS-Patienten des jeweiligen Behandlungsarms verwendet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>					

Die Responderanalysen der relativen Veränderungen zeigen für alle vier angewandten Schwellenwerte jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis bei jeweils höheren Responderaten unter Ivacaftor als unter Placebo. Es werden relative Risiken für ein entsprechendes Ansprechen von knapp 2,43 bis 3,98 im Sinne einer höheren Responderate unter Ivacaftor ermittelt. Fast 63 % der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen Schwellenwert in der Verbesserung des FEV₁% von 3,5 % und immer noch ein 41,7 % aller Patienten verbessern sich um mehr als 10 % in dem FEV₁% nach Behandlung mit Ivacaftor (Tabelle 4-30).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.5 Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt.</p> <p>Die Körpergröße wurde bei Patienten im Alter von ≥ 21 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten < 21 Jahre wurde die Körpergröße zu jedem Studienzeitpunkt jeweils dreimal bestimmt.</p> <p>Der BMI wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung\timesStudienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und BMI.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110								
IVA	24	26,89 ± 5,23	21	26,56 ± 3,24	21	0,60 ± 0,82	0,32 [-0,17; 0,80], p=0,192	0,39 [-0,21; 1,00], p=0,196
PLA	26	24,95 ± 5,71	23	25,56 ± 5,96	23	0,25 ± 0,74		
a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV ₁ % und BMI adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]								

Es gibt kaum Veränderungen im Studienverlauf hinsichtlich des BMI. Die mittleren Änderungsraten sind für beide Studienarme ähnlich gering mit leichten Vorteilen zugunsten von Ivacaftor bezüglich der adjustierten Änderungsraten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,192) (Tabelle 4-33). Es konnte bei den meist pankreassuffizienten Patienten (siehe Tabelle 14.1.4.1. im Studienbericht der Studie VX11-770-110 [9]) im Studienkollektiv bis zu einem gewissen Grad erwartet werden, dass der Effekt von Ivacaftor auf den BMI nicht sehr ausgeprägt ausfallen würde.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

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

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt wird die Anzahl der Patienten dargestellt, für die jeweils mindestens eine pulmonale Exazerbation berichtet wurde, die wegen einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert werden mussten, sowie die Anzahl der Patienten, die eine i. v. Antibiotikabehandlung aufgrund pulmonaler Exazerbationen benötigten.</p> <p>Die Berechnung des RR und OR erfolgte mittels GEE-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%.</p> <p>Die Berechnung der RD erfolgte mittels GLIM-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁%.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
Jegliche pulmonale Exazerbation					
IVA	24	11 (45,8)	0,88 [0,52; 1,52], p=0,656	0,84 [0,25; 2,78], p=0,773	-0,04 [-0,31; 0,23], p=0,773
PLA	26	13 (50,0)			
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation					
IVA	24	2 (8,3)	0,35 [0,08; 1,50], p=0,158	0,28 [0,05; 1,67], p=0,162	-0,07 [-0,33; 0,19], p=0,598
PLA	26	6 (23,1)			
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation					
IVA	24	2 (8,3)	0,35 [0,08; 1,50], p=0,158	0,28 [0,05; 1,67], p=0,162	-0,07 [-0,33; 0,19], p=0,598
PLA	26	6 (23,1)			
a: GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV ₁ %. b: GLIM: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV ₁ %. Für die Berechnung der prozentualen Veränderung wurde im Nenner die Anzahl der FASS-Patienten des jeweiligen Behandlungsarms verwendet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]					

Die Rate der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation ist im Ivacaftor-Studienarm um ca. 4 Prozentpunkte niedriger als im Placebo-Studienarm (45,8 % vs. 50,0 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,656) (Tabelle 4-36).

Der Anteil der Patienten, die wegen einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert werden mussten, war unter Behandlung mit Ivacaftor deutlich geringer als im Placebo-Studienarm (8,3 % vs. 23,1 %). Das RR einer Hospitalisierung ist durch die Behandlung mit Ivacaftor reduziert, jedoch sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant (p=0,158) (Tabelle 4-36).

Auch der Anteil an Patienten, die eine i. v. Antibiotikabehandlung aufgrund pulmonaler Exazerbationen benötigten, ist im Ivacaftor-Arm weit niedriger (8,3 %) als im Placebo-Studienarm (23,1 %). Das RR ist nicht statistisch signifikant ($p=0,162$) (Tabelle 4-36).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

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

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Tagen dargestellt. Außerdem wird das HR für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben. Die Berechnung des HR erfolgte mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

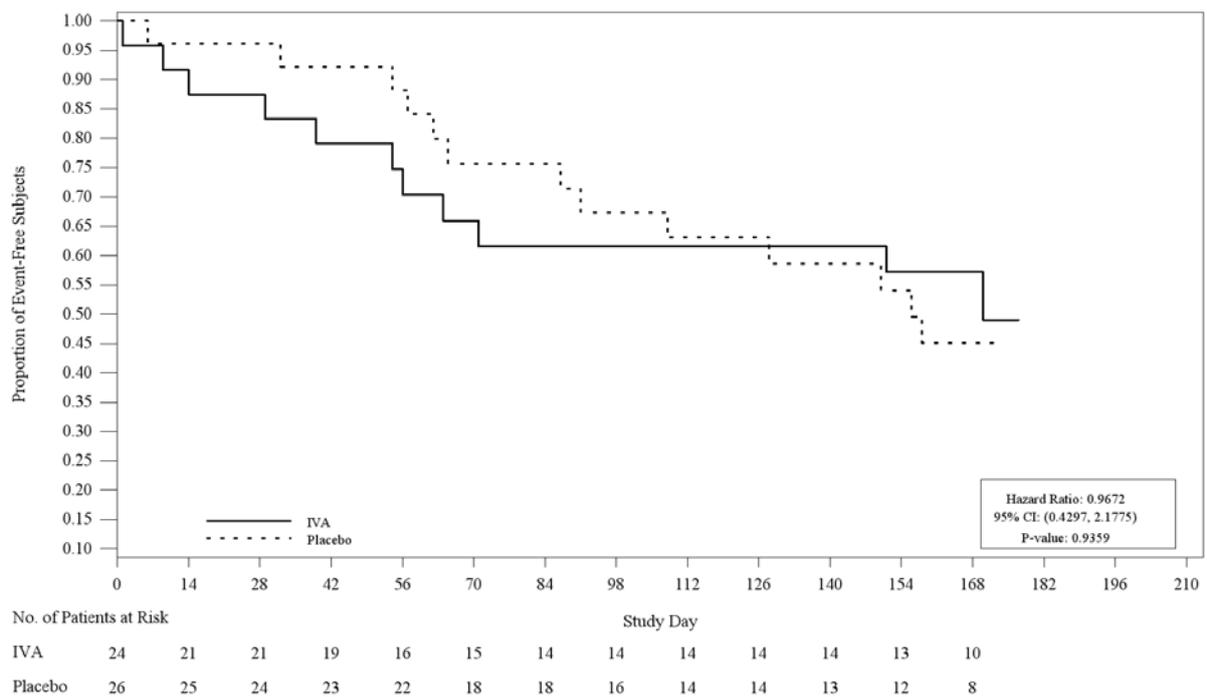
Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110				
IVA	24	11 (45,8)	0,57 [0,35; 0,74]	0,97 [0,43; 2,18], p=0,936
PLA	26	13 (50,0)	0,45 [0,25; 0,64]	

a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten.
 Der Erhebungszeitraum wird als Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch oder Beendigung der gesamten Studiendauer definiert.
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Zusatzanalysen II [47]



Quelle: Zusatzanalysen II [47]

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Bei insgesamt hoher Exazerbationsrate in beiden Armen der Studie (ca. 50 % der Patienten bekommen innerhalb von 24 Wochen eine Exazerbation) sind numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate unter Ivacaftor zu erkennen (45,8 % vs. 50,0 %). Das HR von 0,97 zeigt, dass kein Unterschied in der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation zwischen den Therapiearmen besteht (Tabelle 4-39). Anhand der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich der Therapieeffekt durch Ivacaftor insbesondere innerhalb der ersten 98 Tage erkennen (siehe Abbildung 4-3).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung in Tagen dargestellt. Außerdem wird das HR für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben. Die Berechnung des HR erfolgte mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit wenigstens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV1%-Werten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

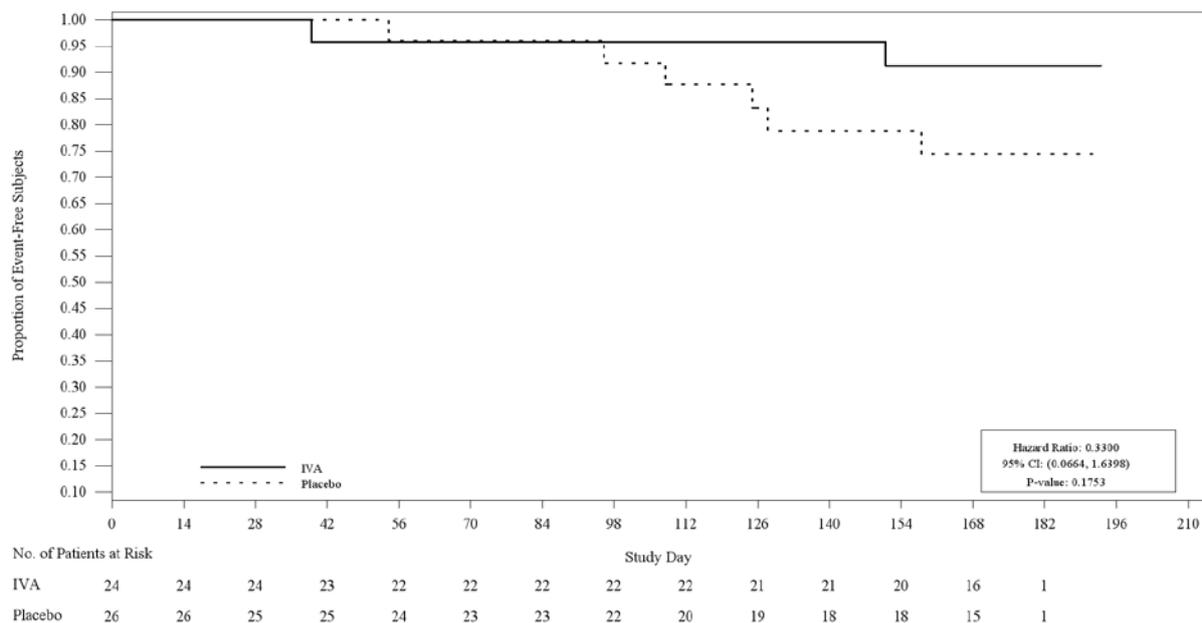
Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110				
IVA	24	2 (8,3)	0,91 [0,69; 0,98]	0,33 [0,07; 1,64], p=0,175
PLA	26	6 (23,1)	0,75 [0,52; 0,88]	

a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten.
 Der Erhebungszeitraum wird als Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch oder Beendigung der gesamten Studiendauer definiert.
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Zusatzanalysen II [47]



Quelle: Zusatzanalysen II [47]

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Bei insgesamt recht hoher Hospitalisierungsrate wegen Exazerbationen im Placebo-Arm der Studie (ca. 23 % dieser Patienten bekommen innerhalb von 24 Wochen eine Exazerbation, die im Krankenhaus behandelt wird), sind deutliche numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate unter Ivacaftor zu erkennen (8,3 % vs. 23,1 %). Das HR von 0,33 zeigt, dass das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund von pulmonalen Exazerbationen im Ivacaftor-Arm deutlich geringer ist (Tabelle 4-42). Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen den Vorteil (siehe Abbildung 4-4). Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

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

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i. v. Antibiotikabehandlung in Tagen dargestellt. Außerdem wird das HR für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben. Die Berechnung des HR erfolgt mittels eines Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit wenigstens zwei Ereignissen in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV1%-Werten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

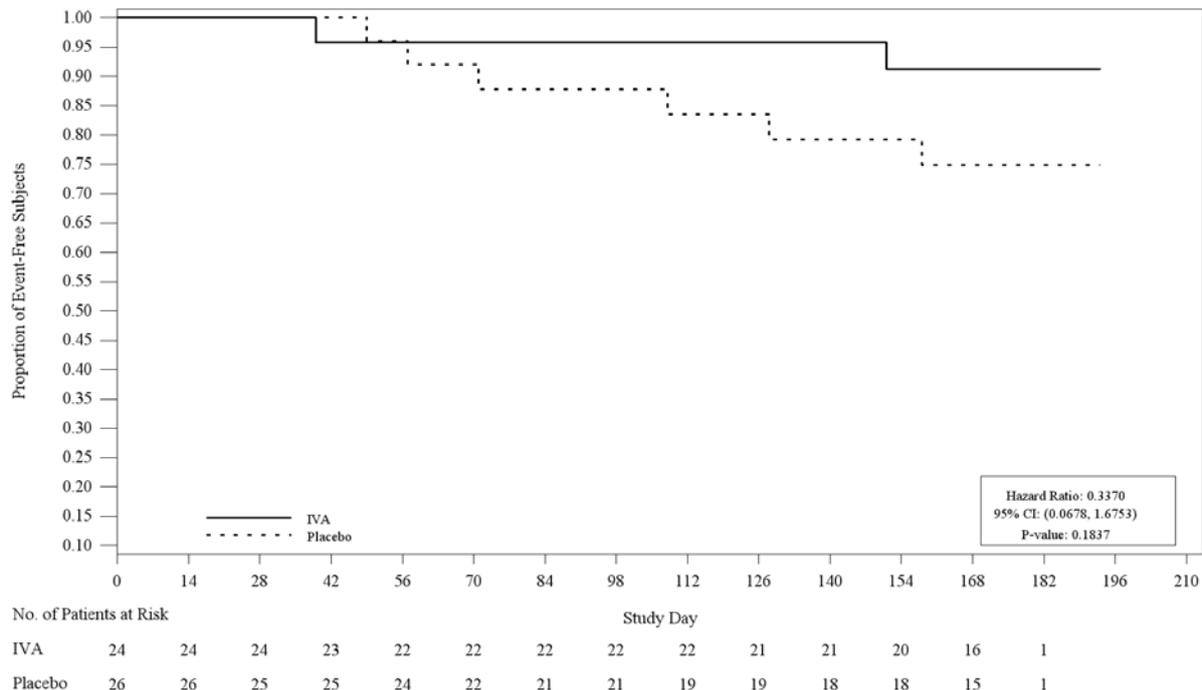
Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika
behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit
dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110				
IVA	24	2 (8,3)	0,91 [0,69; 0,98]	0,34 [0,07; 1,68], p=0,184
PLA	26	6 (23,1)	0,75 [0,52; 0,88]	

a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensurierung; Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten.
Der Erhebungszeitraum wird als Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch oder Beendigung der gesamten Studiendauer definiert.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen II [47]



Quelle: Zusatzanalyse II [47]

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika
behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit
dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Bei insgesamt recht hoher Rate an Exazerbationen im Placebo-Arm der Studie, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden müssen (ca. 23 % dieser Patienten erleiden innerhalb von 24 Wochen eine solche Exazerbation), sind deutliche numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate unter Ivacaftor zu erkennen (8,3 % vs. 23,1 %). Das HR beträgt 0,34, was zeigt, dass unter Ivacaftor das Risiko einer mit i. v. Antibiotika behandlungsbedürftigen pulmonalen Exazerbation vermindert ist (Tabelle 4-45). Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen den positiven Effekt durch Ivacaftor (siehe Abbildung 4-5). Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant ($p=0,184$).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.10 Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10 % • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Inzidenz der pulmonalen Exazerbationen, der pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, sowie pulmonale Exazerbationen, die eine i. v. Antibiotikabehandlung benötigten, dargestellt. Die Berechnung der Rate Ratio erfolgt mittels GEE-Modell: Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten und log(Studienzeit) als „Offset“.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamtstudiendauer in Tagen (Jahre) ^a	Ereigniszahl (Ereignisrate ^b)	Rate Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert
Studie VX11-770-110						
Jegliche pulmonale Exazerbation						
IVA	24	11 (45,8)	3.832 (22,81)	13 (0,57)	k. A.	k. A.
PLA	26	13 (50,0)	4.112 (24,48)	17 (0,70)		
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten						
IVA	24	2 (8,3)	3.832 (22,81)	2 (0,09)	0,33 [0,07; 1,61]	0,171
PLA	26	6 (23,1)	4.112 (24,48)	7 (0,29)		
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation						
IVA	24	2 (8,3)	3.832 (22,81)	2 (0,088)	0,30 [0,06; 1,48]	0,138
PLA	26	6 (23,1)	4.112 (24,48)	8 (0,33)		
<p>a: Gesamtstudiendauer in Tagen ist die Gesamtstudiendauer bis zum Abbruch oder Beendigung der Studie. Gesamtstudiendauer in Jahren berechnet sich aus der Teilung der Gesamtstudiendauer in Tagen durch 168 Tage.</p> <p>b: Ereignisrate berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse durch die Gesamtanzahl der Jahre.</p> <p>c: GEE: Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline FEV₁%-Werten und log(Studienzeit) als „Offset“.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>						

Die Ereignisraten pulmonaler Exazerbationen, Exazerbation, die zur Hospitalisierung des Patienten führte, sowie solche, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten, zeigen einen numerischen Vorteil zugunsten von Ivacaftor. Die Rate Ratio bestätigt diesen Effekt für pulmonale Exazerbationen, die zur Hospitalisierung des Patienten führten (Rate Ratio: 0,33; 95 %-KI: [0,07; 1,61]), sowie solche, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten (Rate Ratio: 0,30; 95 %-KI: [0,060; 1,48]). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-48).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.11 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Zu jedem Studienzeitpunkt erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor, Logan UT). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, an dem die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über den Studienverlauf von 24 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo beruht auf einem adjustierten MMRM-Modell mit den Faktoren Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung\timesStudienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und zudem adjustiert für kontinuierlichen Baseline-Werte von Alter und Schweißchlorid-Konzentration.</p> <p>Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110								
IVA	23 ^b	69,34 ± 24,10	20	41,30 ± 14,55	20	-31,71 ± 14,42	-20,75 [-29,02; -12,48], p<0,0001	-1,54 [-2,24; -0,84], p<0,0001
PLA	26	73,01 ± 17,32	22	64,61 ± 18,44	22	-10,03 ± 17,01		
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.</p> <p>b: Da bei einem Patienten die Messung der Schweißchlorid-Konzentration in weniger als 30 Minuten an beiden Armen erfolgte, wurde dieser Patient in der zugrundeliegenden Analyse nicht berücksichtigt. Dieser Patient wurde im Rahmen dieses Endpunktes als Protokollverletzer angesehen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>								

Die Chloridkonzentration im Schweiß der Patienten sinkt im Ivacaftor-Arm über den Studienverlauf bis Woche 24 im Durchschnitt um ca. 30 mmol/l, während im Placebo-Arm eine mittlere Reduktion um ca. 10 mmol/l vorliegt. Die adjustierte Differenz der Änderungen von -20,8 mmol/l ist zugunsten von Ivacaftor sowohl statistisch signifikant als auch deutlich klinisch relevant (p<0,0001) (Tabelle 4-51).

Durch dieses Ergebnis ist belegt, dass Ivacaftor auch bei Vorliegen der R117H-Mutation auf dem CFTR-Gen kausal wirkt und die Leitfähigkeit der Chloridkanäle klinisch relevant verbessert.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.12 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Erwachsene Patienten füllten den CFQ-R Fragebogen für „Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden zwölf Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und • drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). <p>Die Fragen im CFQ-R waren auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (z. B. immer/oft/manchmal/nie). Die einzelnen Fragen werden zu einer Domänen-Punktzahl zusammengefasst und auf einen Wert zwischen 0 und 100 Punkten quantifiziert. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne des „Atmungssystems“ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die Ergebnisse der weiteren Domänen werden anschließend im nächsten Abschnitt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.13) beschrieben.</p> <p><u>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode:</u> Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score.</p> <p>Das Ergebnis per MMRM ist als Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren. Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p> <p><u>Responderanalyse:</u> eine Differenz von mindestens vier Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert [38]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens vier Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.</p> <p>Die Berechnung des RR erfolgte mittels GLIM-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score und die Berechnung des OR und RD mittels GEE-Modell: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der CFQ-R Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität wurde von den Patienten ausgefüllt. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Die Rücklaufquoten für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R lagen bei 87,5 % im Placebo-Arm und bei 88,5 % im Ivacaftor-Arm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA – PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110								
IVA	24	68,43 ± 19,12	21	84,66 ± 13,48	21	14,66 ± 20,38	12,10 [4,52; 19,68], p=0,002	0,91 [0,32; 1,50], p=0,003
PLA	26	59,19 ± 23,20	23	59,42 ± 23,30	23	-0,72 ± 21,27		
a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV ₁ % und CFQ-R Domänen-Score adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]								

Die Patienten im Ivacaftor-Arm verbessern sich im Studienverlauf im Durchschnitt um ca. 15 Punkte, während im Placebo-Arm keine wesentliche Änderung zwischen Studienende und -anfang bezüglich der Atmungssystemdomäne des CFQ-R zu erkennen ist. Die aus dem MMRM geschätzte adjustierte Differenz der Änderungen über alle Messpunkte von 12,1 Punkten ist statistisch signifikant (p=0,002) zugunsten von Ivacaftor. Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes (p=0,003). Insgesamt liegt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo vor (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Responderanalyse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^b [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
IVA	24	13 (54,2)	1,73 [0,82; 3,66], p=0,146	2,83 [0,76; 10,51], p=0,119	0,20 [-0,07; 0,46], p=0,142
PLA	26	10 (38,5)			
<p>a: GLIM: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score. b: GEE: Behandlung als fester Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score. Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 24 werden als Non-Responder definiert. Für die Berechnung der prozentualen Verbesserung wurde im Nenner die Anzahl der FASS-Patienten des jeweiligen Behandlungsarms verwendet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>					

Der Anteil der Responder (Responder-Definition: Zunahme um mindestens 4 Punkte) liegt im Ivacaftor-Arm um ca. 16 Prozentpunkte höher als unter Placebo (54,2 % vs. 38,5 %). Der Unterschied ist bei einem RR von 1,7 jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,146) (Tabelle 4-55).

Dass es sich insgesamt um eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo handelt, wurde jedoch bereits durch die vorhergehende Auswertung der absoluten Veränderungen gezeigt (siehe Tabelle 4-54).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.13 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Erwachsene Patienten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden zwölf Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und • drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). <p>Die Fragen im CFQ-R waren auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (z. B. immer/oft/manchmal/nie). Die einzelnen Fragen werden zu einer Domänen-Punktzahl zusammengefasst und auf einen Wert zwischen 0 und 100 Punkten quantifiziert. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der nicht-respiratorischen Domänen dargestellt. Die Ergebnisse der Domäne des Atmungssystems (respiratorische Symptome) sind im vorherigen Abschnitt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.12) beschrieben.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt je Domäne mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne).</p> <p>Das Ergebnis per MMRM ist als durchschnittlicher Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren. Das Hedges' g wird als Schätzer für die Effektstärke (klinische Relevanz) dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das FASS dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der CFQ-R Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität wurde von den Patienten ausgefüllt. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Die Rücklaufquoten für die nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R lagen bei mindestens 87,5 % im Placebo-Arm und mindestens 88,5 % im Ivacaftor-Arm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110								
Domäne: körperliches Wohlbefinden								
IVA	24	71,0 ± 27,84	21	82,1 ± 21,01	21	10,5 ± 24,67	10,42 [2,10; 18,75], p=0,015	0,71 [0,13; 1,29], p=0,018
PLA	26	60,9 ± 32,96	23	57,4 ± 30,07	23	-3,6 ± 25,42		
Domäne: Rollenfunktion								
IVA	24	91,0 ± 11,50	21	94,8 ± 10,37	21	3,6 ± 12,79	2,76 [-4,16; 9,68], p=0,425	0,23 [-0,33; 0,79], p=0,415
PLA	26	78,8 ± 20,44	23	72,1 ± 20,96	23	-6,5 ± 19,62		
Domäne: Vitalität								
IVA	24	63,9 ± 18,17	21	77,0 ± 15,57	21	11,1 ± 21,14	12,59 [3,76; 21,41], p=0,006	0,82 [0,23; 1,40], p=0,007
PLA	26	53,2 ± 22,37	23	48,2 ± 23,43	23	-4,3 ± 19,60		
Domäne: Gefühlslage								
IVA	24	90,0 ± 11,96	21	94,0 ± 8,14	21	2,5 ± 9,30	6,04 [1,88; 10,20], p=0,005	0,83 [0,25; 1,42], p=0,006
PLA	26	79,2 ± 21,44	23	76,5 ± 20,58	23	-2,6 ± 11,32		
Domäne: soziale Einschränkungen								
IVA	24	73,1 ± 16,44	21	81,0 ± 12,12	21	5,8 ± 18,30	6,61 [0,45; 12,76], p=0,036	0,61 [0,04; 1,18], p=0,037
PLA	26	66,2 ± 21,77	23	63,8 ± 21,18	23	0,5 ± 10,45		
Domäne: Körperbild								
IVA	24	89,8 ± 15,69	21	92,1 ± 15,37	21	3,2 ± 12,24	3,39 [-0,99; 7,77], p=0,126	0,44 [-0,13; 1,00], p=0,128
PLA	26	86,3 ± 16,12	23	81,6 ± 20,55	23	-3,4 ± 13,16		

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Domäne: Essstörungen								
IVA	24	92,1 ± 15,18	21	96,8 ± 10,62	21	2,6 ± 15,68	5,04 [0,69; 9,39], p=0,024	0,66 [0,08; 1,23], p=0,027
PLA	26	92,7 ± 11,31	23	85,0 ± 19,71	23	-6,8 ± 19,17		
Domäne: Therapiebelastung								
IVA	24	75,0 ± 20,79	21	77,2 ± 20,02	21	1,1 ± 7,78	-3,28 [-9,74; 3,18], p=0,312	-0,29 [-0,86; 0,27], p=0,301
PLA	26	61,1 ± 21,60	23	66,2 ± 21,31	23	5,8 ± 12,02		
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung								
IVA	24	74,1 ± 16,60	21	84,7 ± 10,82	21	9,0 ± 18,80	6,22 [-2,47; 14,90], p=0,157	0,41 [-0,15; 0,98], p=0,149
PLA	26	59,4 ± 25,52	23	56,5 ± 25,27	23	-1,4 ± 16,17		
Domäne: Gewichtsprobleme								
IVA	24	93,1 ± 19,61	21	92,1 ± 20,83	21	0,0 ± 21,08	2,10 [-4,99; 9,20], p=0,554	0,17 [-0,39; 0,73], p=0,553
PLA	26	88,5 ± 22,98	23	84,1 ± 28,19	23	-4,3 ± 23,15		
Domäne: gastrointestinale Symptome								
IVA	24	90,3 ± 15,48	21	92,1 ± 14,12	21	-2,1 ± 13,89	0,95 [-4,13; 6,03], p=0,708	0,11 [-0,45; 0,67], p=0,703
PLA	26	83,8 ± 20,90	23	78,3 ± 25,40	23	-4,8 ± 11,02		
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>								

Für die meisten Domänen liegt im Durchschnitt unter Ivacaftor eine Verbesserung über 24 Wochen vor, während unter Placebo überwiegend eine Verschlechterung oder keine Änderung zu beobachten ist. Für zehn der elf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zeigt sich eine im Mittel bessere Änderung im Ivacaftor-Arm als unter Placebo. Lediglich für die Domäne „Therapiebelastung“ ist der numerische Unterschied zugunsten des Placebo-Arms, dies jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,312$) (Tabelle 4-58).

Die beobachteten Unterschiede sind für die folgenden fünf Domänen jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor: körperliches Wohlbefinden ($p=0,015$), Vitalität ($p=0,006$), Gefühlslage ($p=0,005$), soziale Einschränkungen ($p=0,036$) und Essstörungen ($p=0,024$). Für die Domänen Vitalität und Gefühlslage liegt zudem eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges' g vor (Tabelle 4-58).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse des Safety Subsets berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX12-770-112 teilnahmen, gingen nach 24 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX11-770-110 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Safety Subsets dargestellt, die analog zur FASS ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst und mit der FASS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
IVA	24	23 (95,8)	0,96 [0,88; 1,04], p=0,298	k .A.	-0,04 [-0,12; 0,04], p=0,307
PLA	26	26 (100,0)			
a: Mantel-Haenszel-Methode b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]					

Für nahezu alle Patienten wurde im Studienverlauf mindestens ein UE gemeldet: 95,8 % unter Ivacaftor und 100 % im Placebo-Arm. Es sind bezüglich dieses Endpunkts keine Unterschiede zwischen beiden Studienarmen zu diskutieren (Tabelle 4-61).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein SUE im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse des Safety Subsets berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX12-770-112 teilnahmen, gingen nach 24 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX11-770-110 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts (Ausnahme: geplante Hospitalisierung) • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (siehe hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Safety Subsets dargestellt, die analog zur FASS ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst und mit der FASS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
IVA	24	2 (8,3)	0,36 [0,08; 1,62], p=0,160	0,30 [0,05; 1,67], p=0,160	-0,15 [-0,34; 0,05], p=0,141
PLA	26	6 (23,1)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]					

Für 8,3 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 23,1 % im Placebo-Arm wurden SUE bis Woche 24 gemeldet. Der beobachtete Unterschied zugunsten von Ivacaftor ist deutlich; er ist nicht statistisch signifikant (p=0,160) (Tabelle 4-64).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein moderates, schweres oder lebensbedrohliches UE (gemäß CTCAE Grad ≥ 2, ≥ 3 oder $\geq 4/5$) bis Woche 24 gemeldet wurde. Auf eine Darstellung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 1 wird verzichtet, da diese Analyse alle Patienten mit jeglichem UE umfasst und diese Daten bereits unter dem Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE über 48 Wochen“ dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.14).</p> <p>Es werden alle Ereignisse des Safety Subsets berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX12-770-112 teilnahmen, gingen nach 24 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX11-770-110 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Die Schwere jeglicher UE und SUE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mit Hilfe der CTCAE Version 4.0 des NCI vorgenommen (siehe Tabelle 4-5). UE von Grad 4 und 5 wurden als lebensbedrohlich zusammengefasst.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Safety Subsets dargestellt, die analog zur FASS ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst und mit der FASS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
moderate UE (CTCAE ≥ 2)					
IVA	24	10 (41,7)	0,52 [0,31; 0,86], p=0,005	0,17 [0,05; 0,61], p=0,005	-0,39 [-0,64; -0,14], p=0,002
PLA	26	21 (80,8)			
schwere UE (CTCAE ≥ 3)					
IVA	24	1 (4,2)	0,27 [0,03; 2,26], p=0,191	0,24 [0,03; 2,31], p=0,191	-0,11 [-0,27; 0,05], p=0,170
PLA	26	4 (15,4)			
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)					
IVA	24	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	26	0 (0,0)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen und mehreren Schweregraden (Grad 2 oder höher) wird nur einmal für den jeweils höchsten Schweregrad gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]					

Für 41,7 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 80,8 % im Placebo-Arm wurde mindestens ein moderates UE (CTCAE ≥ 2) bis Woche 24 gemeldet. Für 4,2 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 15,4 % im Placebo-Arm wurde mindestens ein schweres UE (CTCAE ≥ 3) bis Woche 24 berichtet. Lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5) traten in beiden Studienarmen keine auf. Zwischen den Studienarmen gibt es weder für die schweren noch für die lebensbedrohlichen UE statistisch signifikante Unterschiede (p=0,191, k. A.). Einzig für die moderaten UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor vor (p=0,005) (Tabelle 4-67).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 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 4-68: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE mit anschließendem Therapieabbruch bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse des Safety Subsets berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX12-770-112 teilnahmen, gingen nach 24 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX11-770-110 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Safety Subsets dargestellt, die analog zur FASS ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst und mit der FASS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 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 4-70: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
IVA	24	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	26	0 (0,0)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]					

Es wurden bis Woche 24 keine UE berichtet, die zum Therapieabbruch geführt hatten (Tabelle 4-70).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren– RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE, welches mit der Studienmedikation assoziiert war, bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Es werden alle Ereignisse des Safety Subsets berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX12-770-112 teilnahmen, gingen nach 24 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX11-770-110 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, umfassen alle UE, für die ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht (siehe Tabelle 4-6).</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Safety Subsets dargestellt, die analog zur FASS ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst und mit der FASS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
IVA	24	2 (8,3)	1,08 [0,17 7,10] p=0,934	1,09 [0,14; 8,42] p=0,934	0,01 [-0,14; 0,16] p=0,934
PLA	26	2 (7,7)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [47]					

Bis Woche 24 wurden sowohl im Ivacaftor-Arm (8,3 %) also auch im Placebo-Arm (7,7 %) nur wenige UE berichtet, die mit der Studienmedikation assoziiert waren. Zwischen den Studienarmen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,934) (Tabelle 4-73).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Für UE, SUE und UE differenziert nach Schweregrad erfolgt eine Detaildarstellung nach SOC und PT über 24 Wochen jeweils nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind <p>Für UE, die zum Therapieabbruch führten, werden die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>Es werden alle Ereignisse des Safety Subsets berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind. Patienten, die an der Erweiterungsstudie VX12-770-112 teilnahmen, gingen nach 24 Wochen direkt in diese Studie über. Für Patienten, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen, endete die Studie VX11-770-110 mit der Follow-Up Visite, sodass der Erhebungszeitraum für UE hier bis zur Follow-Up Visite definiert war.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als UE betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 15.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer RR und OR erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die Berechnung der RD erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Safety Subsets dargestellt, die analog zur FASS ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst und mit der FASS identisch ist.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 24 Wochen, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	24	16 (66,7)	0,91 [0,63; 1,32], p=0,625	0,74 [0,22; 2,48], p=0,625	-0,06 [-0,32; 0,19], p=0,621
PLA	26	19 (73,1)			
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)					
IVA	24	11 (45,8)	0,92 [0,51; 1,64], p=0,771	0,85 [0,28; 2,57], p=0,771	-0,04 [-0,32; 0,24], p=0,768
PLA	26	13 (50,0)			
Infektionen der oberen Atemwege (PT)					
IVA	24	2 (8,3)	0,43 [0,09; 2,03], p=0,272	0,38 [0,07; 2,19], p=0,272	-0,11 [-0,30; 0,08], p=0,255
PLA	26	5 (19,2)			
Sinusitis (PT)					
IVA	24	1 (4,2)	0,36 [0,04; 3,24], p=0,342	0,33 [0,03; 3,45], p=0,342	-0,07 [-0,22; 0,07], p=0,324
PLA	26	3 (11,5)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	24	16 (66,7)	1,24 [0,79; 1,95], p=0,360	1,71 [0,55; 5,40], p=0,360	0,13 [-0,14; 0,40], p=0,350
PLA	26	14 (53,9)			
Husten (PT)					
IVA	24	9 (37,5)	1,39 [0,62; 3,15], p=0,428	1,63 [0,49; 5,39], p=0,428	0,11 [-0,15; 0,36], p=0,422
PLA	26	7 (26,9)			
Nasenverstopfung (PT)					
IVA	24	5 (20,8)	5,42 [0,68; 43,10], p=0,068	6,58 [0,71; 61,08], p=0,068	0,17 [-0,01; 0,35], p=0,062
PLA	26	1 (3,9)			

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

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Sputum vermehrt (PT)					
IVA	24	5 (20,8)	1,35 [0,41; 4,46], p=0,620	1,45 [0,34; 6,18], p=0,620	0,06 [-0,16; 0,27], p=0,617
PLA	26	4 (15,4)			
Schmerzen im Oropharynx (PT)					
IVA	24	4 (16,7)	k. A.	k. A.	0,17 [0,02; 0,32], p=0,029
PLA	26	0 (0,0)			
Giemen (PT)					
IVA	24	4 (16,7)	4,33 [0,52; 36,10], p=0,135	5,00 [0,52; 48,34], p=0,135	0,13 [-0,04; 0,30], p=0,131
PLA	26	1 (3,9)			
Dyspnoe (PT)					
IVA	24	3 (12,5)	1,63 [0,30; 8,90], p=0,575	1,71 [0,26; 11,26], p=0,575	0,05 [-0,12; 0,22], p=0,573
PLA	26	2 (7,7)			
Hustensyndrom der oberen Atemwege (PT)					
IVA	24	3 (12,5)	k. A.	k. A.	0,13 [-0,01; 0,26], p=0,064
PLA	26	0 (0,0)			
Hämoptyse (PT)					
IVA	24	0 (0,0)	k. A.	k. A.	-0,23 [-0,39; -0,07], p=0,005
PLA	26	6 (23,1)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
IVA	24	9 (37,5)	0,98 [0,48; 1,98], p=0,945	0,96 [0,31; 3,01], p=0,945	-0,01 [-0,28; 0,26], p=0,944
PLA	26	10 (38,5)			
Diarrhoe (PT)					
IVA	24	4 (16,7)	1,44 [0,36; 5,80], p=0,605	1,53 [0,31; 7,69], p=0,605	0,05 [-0,14; 0,24], p=0,603
PLA	26	3 (11,5)			
Erbrechen (PT)					
IVA	24	2 (8,3)	0,72 [0,13; 3,96], p=0,709	0,70 [0,11; 4,58], p=0,709	-0,03 [-0,20; 0,13], p=0,704
PLA	26	3 (11,5)			
Untersuchungen (SOC)					
IVA	24	6 (25,0)	0,72 [0,30; 1,73], p=0,463	0,63 [0,19; 2,15], p=0,463	-0,10 [-0,35; 0,16], p=0,454
PLA	26	9 (34,6)			

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

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
IVA	24	5 (20,8)	0,68 [0,26; 1,79], p=0,428	0,59 [0,16; 2,15], p=0,428	-0,10 [-0,34; 0,14], p=0,418
PLA	26	8 (30,8)			
Fieber (PT)					
IVA	24	1 (4,2)	0,36 [0,04; 3,24], p=0,342	0,33 [0,03; 3,45], p=0,342	-0,07 [-0,22; 0,07], p=0,324
PLA	26	3 (11,5)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
IVA	24	4 (16,7)	1,44 [0,36; 5,80], p=0,605	1,53 [0,31; 7,69], p=0,605	0,05 [-0,14; 0,24], p=0,603
PLA	26	3 (11,5)			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
IVA	24	4 (16,7)	0,62 [0,21; 1,85], p=0,387	0,54 [0,14; 2,16], p=0,387	-0,10 [-0,33; 0,12], p=0,375
PLA	26	7 (26,9)			
Kopfschmerz (PT)					
IVA	24	4 (16,7)	1,44 [0,36; 5,80], p=0,605	1,53 [0,31; 7,69], p=0,605	0,05 [-0,14; 0,24], p=0,603
PLA	26	3 (11,5)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)					
IVA	24	2 (8,3)	0,31 [0,07; 1,35], p=0,091	0,25 [0,05; 1,33], p=0,091	-0,19 [-0,39; 0,02], p=0,073
PLA	26	7 (26,9)			
Arthralgie (PT)					
IVA	24	0 (0,0)	k. A.	k. A.	-0,12 [-0,24; 0,01], p=0,066
PLA	26	3 (11,5)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
IVA	24	0 (0,0)	k. A.	k. A.	-0,12 [-0,24; 0,01], p=0,066
PLA	26	3 (11,5)			
<p>a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel.</p> <p>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Die UE nach SOC und PT (innerhalb des SOC) werden nach absteigender Häufigkeit im Ivacaftor-Arm dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>					

UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden insgesamt für neun SOC und 16 PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-77).

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: SUE über 24 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	24	2 (8,3)	0,36 [0,08; 1,62], p=0,160	0,30 [0,06; 1,68], p=0,160	-0,15 [-0,34; 0,05], p=0,141
PLA	26	6 (23,1)			
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)					
IVA	24	2 (8,3)	0,36 [0,08; 1,62], p=0,160	0,30 [0,06; 1,68], p=0,160	-0,15 [-0,34; 0,05], p=0,141
PLA	26	6 (23,1)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Die UE nach SOC und PT (innerhalb des SOC) werden nach absteigender Häufigkeit im Ivacaftor-Arm dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]					

SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden insgesamt für ein SOC und ein PT gemeldet. Weder im SOC noch im PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-77).

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) über 24 Wochen, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	24	1 (4,2)	0,36 [0,04; 3,24], p=0,342	0,33 [0,03; 3,45], p=0,342	-0,07 [-0,22; 0,07], p=0,324
PLA	26	3 (11,5)			
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)					
IVA	24	1 (4,2)	0,36 [0,04; 3,24], p=0,342	0,33 [0,03; 3,45], p=0,342	-0,07 [-0,22; 0,07], p=0,324
PLA	26	3 (11,5)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Die UE nach SOC und PT (innerhalb des SOC) werden nach absteigender Häufigkeit im Ivacaftor-Arm dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]					

Schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden insgesamt für ein SOC und ein PT gemeldet. Weder im SOC noch im PT traten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-78).

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: UE (unabhängig vom Schweregrad) über 24 Wochen, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Subset

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	OR ^a [95 %-KI], p-Wert	RD ^b [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	24	16 (66,7)	0,91 [0,63; 1,32], p=0,625	0,74 [0,22; 2,49], p=0,625	-0,06 [-0,32; 0,19], p=0,621
PLA	26	19 (73,1)			
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)					
IVA	24	11 (45,8)	0,92 [0,51; 1,64], p=0,771	0,85 [0,28; 2,57], p=0,771	-0,04 [-0,32; 0,24], p=0,768
PLA	26	13 (50,0)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	24	16 (66,7)	1,24 [0,79; 1,95], p=0,360	1,71 [0,55; 5,40], p=0,360	0,13 [-0,14; 0,40], p=0,350
PLA	26	14 (53,9)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
IVA	24	9 (37,5)	0,98 [0,48; 1,98], p=0,945	0,96 [0,31; 3,01], p=0,945	-0,01 [-0,29; 0,26], p=0,944
PLA	26	10 (38,5)			
a: Mantel-Haenszel-Methode. b: Berechnung mittels Vierfeldertafel Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird für diese Kategorie nur einmal gezählt. Die UE nach SOC und PT (innerhalb des SOC) werden nach absteigender Häufigkeit im Ivacaftor-Arm dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]					

UE, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden insgesamt für drei SOC und ein PT gemeldet. In keinem der SOC oder PT traten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-79).

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

Es wurden bis Woche 24 keine UE berichtet, die zum Therapieabbruch geführt hatten (Tabelle 4-70). Daher erfolgt hier keine Detaildarstellung nach SOC und PT.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.20 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In diesem Abschnitt werden Subgruppenanalysen für die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Mortalität über 24 Wochen
- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen
- Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen
- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R 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 nach CTCAE über 24 Wochen
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen

In der Studie VX11-770-110 wurden folgende Merkmale zur Definition der Subgruppen verwendet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa)
- Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja vs. nein)
- Poly-T Status (5T vs. 7T)
- Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)

Diese Subgruppenanalysen waren a priori im SAP zumindest für das Gesamtstudienkollektiv der Studie VX11-770-110 (inkl. Patienten < 18 Jahren) festgelegt. Erforderliche Nach-Analysen für die Subgruppe der ≥ 18-Jährigen wurden post hoc im Rahmen der Erstellung dieser Nutzenbewertung berechnet.

Eine weitere Aufspaltung der Population der ≥ 18-Jährigen in verschiedene Altersklassen wird für die vorliegende Indikation aus medizinischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet. Der Schweregrad der Erkrankung wird durch die beiden Subgruppenmerkmale FEV₁% bei Baseline und den Poly-T Status adäquat abgebildet. Die Trennpunkte „< 70 %/≥ 70 bis ≤ 90 %/> 90 %“ des quantitativen Merkmals „FEV₁% bei Baseline“ wurden a priori im SAP festgelegt. Da in der Zielpopulation nur ein Patient (im Ivacaftor-Arm) ein FEV₁% > 90 % aufwies, wurden die Trennpunkte, die den Schweregrad der Erkrankung adäquat widerspiegeln, post hoc modifiziert (< 70 % vs. ≥ 70 %).

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

Das Merkmal „Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für die Endpunkte

- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

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

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Dabei wird ein p-Wert < 0,05 als ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation bewertet [41]. Dennoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Um die Rate der „falsch positiven“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können, müsste bei solchen post hoc Analysen eine geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen werden. Eine solche Adjustierung wurde in diesem Nutzendossier allerdings nicht angewandt, da die IQWiG-Methodik ein solches Vorgehen nicht vorsieht [41]. Jedoch ist zu beachten, dass durch das erhöhte Fehlerrisiko 1. Art die Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte kritisch bewertet werden muss.

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

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methoden regelhaft nur dann durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [41].

Gemäß Tragender Gründe werden die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19; [42]).

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

4.3.1.3.20.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität über 24 Wochen“ – RCT

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

4.3.1.3.20.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-80 dargestellt.

Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4934
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,5589
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,5325
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,7813
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,5907
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) adjustiert.</p> <p>b: Das Merkmal „Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für diesen Endpunkt nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkt inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-80).

4.3.1.3.20.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-81 dargestellt.

Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2903
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8158
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,6636
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,9910
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,6735
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) adjustiert. b: Das Merkmal „Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für diesen Endpunkt nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkt inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-81).

4.3.1.3.20.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-82 dargestellt.

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen - absolute FEV₁%-Verbesserung als Responderdefinition“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7102
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,6019
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,7350
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,3888
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,4539
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 5 % vs. ≥ 5 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9478
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,9740
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,6042
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 10 % vs. ≥ 10 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
<p>a: Für RR, mittels GLIM oder GEE: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) adjustiert.</p> <p>b: Das Merkmal „Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für diesen Endpunkt nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkt inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für die Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen (absolute FEV₁%-Verbesserungen als Responderdefinition) für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-82)

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen - relative FEV₁%-Verbesserung als Responderdefinition“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8373
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,4046
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,7593
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,2006
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,5291
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 5 % vs. ≥ 5 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9044
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,8678
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,5260
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70% vs. ≥ 70 %)	0,7313
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,8607
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,3013
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Absolute Verbesserung (Schwellenwert: < 10 % vs. ≥ 10 %)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,1810
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,2945
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	_b
<p>a: Für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte. b: Das Merkmal „Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)“ konnte für diesen Endpunkt nicht berechnet werden, da Merkmal und Endpunkt inhaltlich überlappend sind und sich aus dieser Analyse keine medizinisch relevante Zusatzinformation ableiten lässt. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

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

4.3.1.3.20.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-84 dargestellt.

Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8482
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8959
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,4005
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,9771
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,0735
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1866
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und BMI adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-84).

4.3.1.3.20.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation“ innerhalb von 24 Wochen sind in der Tabelle 4-85 dargestellt.

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Jegliche pulmonale Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2358
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8105
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,9667
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,1697
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,9964
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1415
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Infektionsstatus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Für RR, mittels GLIM oder GEE: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) adjustiert.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-85).

4.3.1.3.20.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-86 dargestellt.

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5057
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,6936
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,6376
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,4944
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,9929
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1097
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline). Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-86).

4.3.1.3.20.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9956
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9951
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,7104
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,9948
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,9943
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline). Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-87).

4.3.1.3.20.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-88 dargestellt.

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9956
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9951
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,7576
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,9949
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,9943
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Cox Proportional Hazard Regression-Modell (mit mindestens zwei Ereignisse in jedem Studienarm) für Zeit bis zum ersten Ereignis oder Zensierung: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; adjustiert nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline). Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-88).

4.3.1.3.20.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-89 dargestellt.

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ - Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation

Merkmale	Interaktions-p-Wert ^a
jegliche pulmonale Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2749
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,3944
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,9670
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,2213
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
i. v. Antibiotika behandelungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Mittels GEE oder GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach Baseline FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) adjustiert.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-89).

4.3.1.3.20.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-90 dargestellt.

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9436
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,0383
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,7781
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,2534
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,9340
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,2123
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.</p> <p>Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor (Tabelle 4-90). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in Tabelle 4-91 dargestellt.

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110								
FEV ₁ % bei Baseline: < 70 %								
IVA	13	75,40 ± 25,50	11	45,45 ± 17,08	11	-34,68 ± 10,76	-25,99 [-38,30; -13,68], p=0,0003	-1,77 [-2,76; -0,77], p=0,001
PLA	15	75,57 ± 13,26	12	68,50 ± 18,39	12	-8,63 ± 19,44		
FEV ₁ % bei Baseline: ≥ 70 %								
IVA	11	62,73 ± 21,68	9	36,22 ± 9,25	9	-28,08 ± 17,95	-18,21 [-30,39; -6,03], p=0,006	-1,41 [-2,46; -0,37], p=0,011
PLA	11	69,52 ± 21,93	10	59,95 ± 18,32	10	-11,73 ± 14,40		
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter und Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>								

Für das Subgruppenmerkmal FEV₁% bei Baseline sind die Effekte gleichgerichtet und für beide Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor vor. Bei Patienten mit einem FEV₁%-Wert bei Baseline von < 70 % ist der Unterschied zwischen den Studienarmen etwas deutlicher ausgeprägt als bei Patienten mit einem FEV₁%-Wert bei Baseline von ≥ 70 %. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-91).

4.3.1.3.20.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ und der Responderanalyse sind in der Tabelle 4-92 und der Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1785
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,6278
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,5973
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,8116
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,4825
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,0566
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und CFQ-R Domänen-Score adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ - Responderanalyse

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6696
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,7831
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,5839
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,6147
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,7170
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1850
<p>a: Für RR, mittels GLIM: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und CFQ-R Domänen-Score adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-93).

4.3.1.3.20.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-94 dargestellt.

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert ^a
Domäne: körperliches Wohlbefinden	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1254
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9066
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,4073
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,5059
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,5389
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1522
Domäne: Rollenfunktion	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0569
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8179
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,2320
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,4057
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,8855
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,2273
Domäne: Vitalität	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0363
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,6515
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,8691

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,6502
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,9452
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1369
Domäne: Gefühlslage	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7485
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,3246
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,3471
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,0426
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,8199
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,0814
Domäne: soziale Einschränkung	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0216
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,1281
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,0331
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,4500
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,4276
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,7895
Domäne: Körperbild	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3373
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,1824
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,3861
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,2474
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,8580

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1946
Domäne: Essstörungen	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0517
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,1270
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,0709
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,1913
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,5320
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,0255
Domäne: Therapiebelastung	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0657
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9955
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,2723
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,3075
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,4143
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,1461
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0379
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,2824
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,8867
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,7231
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,9082
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,0280

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Domäne: Gewichtsprobleme	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8702
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,1819
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,0364
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,0412
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,6138
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,6653
Domäne: gastrointestinale Symptome	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1933
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,8967
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	0,8553
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,7728
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,3814
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,0072
<p>a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Subgruppe, Behandlung×Studienzeitpunkt und Behandlung×Subgruppe als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁% (ausgenommen Merkmal FEV₁% bei Baseline) und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne) adjustiert. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Für den Endpunkt Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen treten in mehreren Subgruppen Belege für eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-94). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Tabelle 4-95) im Detail dargestellt.

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110								
Vitalität								
Geschlecht: männlich								
IVA	11	65,91 ± 16,01	10	77,50 ± 14,72	10	8,33 ± 10,39	1,70 [-13,61; 17,01], p=0,818	0,10 [-0,78; 0,98] p=0,809
PLA	10	51,67 ± 19,56	9	53,70 ± 21,29	9	3,70 ± 18,69		
Geschlecht: weiblich								
IVA	13	62,18 ± 20,30	11	76,52 ± 17,00	11	13,64 ± 27,96	19,85 [7,48; 32,21], p=0,003	1,25 [0,43; 2,07], p=0,004
PLA	16	54,17 ± 24,53	14	44,64 ± 24,81	14	-9,52 ± 19,02		
Gefühlslage								
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline: ja								
IVA	14	87,62 ± 12,77	12	94,44 ± 8,45	12	4,44 ± 9,57	8,11 [2,48; 13,73], p=0,006	1,04 [0,29; 1,80] p=0,009
PLA	18	76,23 ± 21,72	15	73,33 ± 21,68	15	-2,22 ± 13,25		
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline: nein								
IVA	10	93,33 ± 10,42	9	93,33 ± 8,16	9	0,00 ± 8,82	1,92 [-4,82; 8,66], p=0,550	0,29 [-0,67; 1,25], p=0,532
PLA	8	85,83 ± 20,61	8	82,50 ± 18,15	8	-3,33 ± 7,13		
Soziale Einschränkung								
Geschlecht: männlich								
IVA	11	73,23 ± 16,07	10	76,67 ± 6,83	10	2,22 ± 14,63	-2,43 [-12,39; 7,53], p=0,610	-0,22 [-1,10; 0,66] p=0,601
PLA	10	62,78 ± 22,69	9	67,90 ± 21,11	9	5,56 ± 9,21		

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

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Geschlecht: weiblich								
IVA	13	73,08 ± 17,40	11	84,85 ± 14,72	11	9,09 ± 21,27	12,96 [3,66; 22,27], p=0,008	1,08 [0,28; 1,88], p=0,010
PLA	16	68,40 ± 21,63	14	61,11 ± 21,57	14	-2,78 ± 10,16		
geografische Region: Nordamerika								
IVA	16	73,61 ± 15,38	13	78,21 ± 10,75	13	1,28 ± 14,73	3,28 [-3,72; 10,28], p=0,347	0,31 [-0,35; 0,97] p=0,347
PLA	21	67,46 ± 22,65	18	65,12 ± 21,88	18	1,23 ± 10,36		
geografische Region: Europa								
IVA	8	72,22 ± 19,47	8	85,42 ± 13,59	8	13,19 ± 22,01	15,91 [1,44; 30,37], p=0,034	1,33 [0,03; 2,63], p=0,046
PLA	5	61,11 ± 18,84	5	58,89 ± 19,88	5	-2,22 ± 11,52		
Essstörung								
Veränderung des FEV ₁ % von Baseline zu Woche 24: < 5 %								
IVA	9	100,00 ± 0,00	9	95,06 ± 14,81	9	-4,94 ± 14,81	-0,77 [-6,17; 4,64], p=0,772	-0,12 [-0,94; 0,67] p=0,764
PLA	18	91,36 ± 12,96	18	88,89 ± 16,61	18	-2,47 ± 15,03		
Veränderung des FEV ₁ % von Baseline zu Woche 24: ≥ 5 %								
IVA	12	89,81 ± 17,38	12	98,15 ± 6,41	12	8,33 ± 14,31	13,83 [6,20; 21,46], p=0,002	2,09 [0,77; 3,41], p=0,004
PLA	5	93,33 ± 6,09	5	71,11 ± 25,58	5	-22,22 ± 26,06		
subjektive Gesundheitseinschätzung								
Geschlecht: männlich								
IVA	11	73,74 ± 18,77	10	83,33 ± 9,44	10	5,56 ± 15,93	-2,76 [-20,44; 14,91], p=0,745	-0,15 [-1,03; 0,73] p=0,730
PLA	10	57,78 ± 19,46	9	64,20 ± 21,36	9	7,41 ± 17,57		

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

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Geschlecht: weiblich								
IVA	13	74,36 ± 15,31	11	85,86 ± 12,26	11	12,12 ± 21,35	14,22 [3,81; 24,63], p=0,009	1,05 [0,26; 1,85], p=0,011
PLA	16	60,42 ± 29,25	14	51,59 ± 27,08	14	-7,14 ± 12,79		
Veränderung des FEV ₁ % von Baseline zu Woche 24: < 5 %								
IVA	9	81,48 ± 9,62	9	82,72 ± 14,81	9	1,24 ± 14,10	-2,97 [-15,01; 9,07], p=0,615	-0,21 [-1,03; 0,60] p=0,595
PLA	18	60,49 ± 28,06	18	59,88 ± 22,91	18	-0,62 ± 16,38		
Veränderung des FEV ₁ % von Baseline zu Woche 24: ≥ 5 %								
IVA	12	71,30 ± 17,38	12	86,11 ± 6,91	12	14,81 ± 20,29	14,12 [-9,12; 37,35], p=0,209	0,74 [-0,37; 1,85], p=0,174
PLA	5	48,89 ± 18,59	5	44,44 ± 32,39	5	-4,44 ± 16,85		
Gewichtsprobleme								
geografische Region: Nordamerika								
IVA	16	91,67 ± 22,77	13	94,87 ± 18,49	13	5,13 ± 18,49	5,44 [-2,60; 13,48], p=0,178	0,45 [-0,22; 1,11] p=0,183
PLA	21	88,89 ± 21,94	18	85,19 ± 28,52	18	-3,70 ± 25,28		
geografische Region: Europa								
IVA	8	95,83 ± 11,79	8	87,50 ± 24,80	8	-8,33 ± 23,57	-7,97 [-19,21; 3,27], p=0,141	-0,90 [-2,13; 0,33], p=0,136
PLA	5	86,67 ± 29,81	5	80,00 ± 29,81	8	-6,67 ± 14,91		
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline: ja								
IVA	14	88,10 ± 24,83	12	91,67 ± 20,72	12	5,56 ± 19,25	5,70 [-4,18; 15,59] p=0,247	0,41 [-0,31; 1,13] 0,252
PLA	18	88,89 ± 22,87	15	84,45 ± 30,52	15	-4,44 ± 27,79		
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline: nein								
IVA	10	100,00 ± 0,00	9	92,59 ± 22,22	9	-7,41 ± 22,22	-4,79 [-17,28; 7,70] p=0,422	-0,39 [-1,36; 0,576] p=0,403
PLA	8	87,50 ± 24,80	8	83,33 ± 25,20	8	-4,17 ± 11,79		

Studie	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		adjustierte MMRM-Analyse ^a Mittlere Änderung über 24 Wochen	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS-MW-Differenz IVA - PLA [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
gastrointestinale Symptome								
Veränderung des FEV ₁ % von Baseline zu Woche 24: < 5 %								
IVA	9	90,12 ± 16,14	9	88,89 ± 15,71	9	-1,23 ± 11,71	-0,70 [-8,18; 6,78], p=0,847	-0,08 [-0,89; 0,74], p=0,845
PLA	18	92,59 ± 10,78	18	89,51 ± 11,73	18	-3,09 ± 10,65		
Veränderung des FEV ₁ % von Baseline zu Woche 24: ≥ 5 %								
IVA	12	97,22 ± 6,91	12	94,44 ± 12,97	12	-2,78 ± 15,80	15,75 [-26,50; 58,00], p=0,436	0,60 [-0,50; 1,70], p=0,263
PLA	5	48,89 ± 12,67	5	37,78 ± 18,59	5	-11,11 ± 11,11		
a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV ₁ % (ausgenommen Merkmal FEV ₁ % bei Baseline) und CFQ-R Domänen-Score (Baseline der jeweiligen Domäne). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]								

Für die Domäne Vitalität sind für das Subgruppenmerkmal Geschlecht die Effekte gleichgerichtet. Für weibliche Patienten zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse ist statistisch signifikant, das zugehörige Hedges' g zeigt zudem eine klinische Relevanz. Bei männlichen Patienten zeigt sich ein numerischer Trend zugunsten von Ivacaftor, der nicht statistisch signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-95).

Für die Domäne Gefühlslage sind für das Subgruppenmerkmal Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline die Effekte gleichgerichtet. Bei Patienten mit vorliegender Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* zeigt sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse ist statistisch signifikant, das zugehörige Hedges' g zeigt zudem eine klinische Relevanz. Für Patienten ohne diese Infektion zeigt sich unter Ivacaftor im Mittel keine Änderung und unter Placebo im Mittel sogar eine Verschlechterung. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-95).

Für die Domäne soziale Einschränkung sind für das Subgruppenmerkmal Geschlecht die Effekte nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse ist statistisch signifikant, das zugehörige Hedges' g zeigt zudem eine klinische Relevanz. Bei männlichen Patienten zeigt sich ein numerischer Trend zugunsten von Placebo, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-95).

Für dieselbe Domäne zeigt sich für das Merkmal geografische Region ein gleichgerichteter Effekt. Patienten aus Europa zeigen im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse ist statistisch signifikant, das zugehörige Hedges' g zeigt jedoch keine klinische Relevanz. Für Patienten aus Nordamerika sind die mittleren Änderungen vergleichbar in beiden Studienarmen. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen (Tabelle 4-95).

Für die Domäne Essstörung zeigt sich für das Merkmal Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 ein nicht gleichgerichteter Effekt. Patienten mit einer Veränderung von $\geq 5\%$ weisen im Mittel eine Verbesserung im Ivacaftor-Arm gegenüber Placebo auf. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse ist statistisch signifikant, das zugehörige Hedges' g zeigt zudem eine klinische Relevanz. Für Patienten mit einer Veränderung von $< 5\%$ sind die mittleren Änderungen in beiden Studienarmen vergleichbar. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-95).

Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich für das Merkmal Geschlecht ein nicht gleichgerichteter Effekt, wobei für weibliche Patienten im Mittel eine Verbesserung unter Ivacaftor gegenüber Placebo erreicht wird. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse ist statistisch signifikant, das zugehörige Hedges' g zeigt zudem eine klinische Relevanz. Bei den männlichen Patienten zeigt sich eine vergleichbare mittlere Änderung in beiden Studienarmen. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-95).

Für dieselbe Domäne zeigt sich für das Merkmal Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 ein nicht gleichgerichteter Effekt. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse ist nicht statistisch signifikant. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-95).

Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigt sich für das Merkmal geografische Region ein nicht gleichgerichteter Effekt mit einem numerischen Trend zugunsten von Ivacaftor für Patienten aus Nordamerika, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für Patienten aus Europa sind die mittleren Änderungen in beiden Studienarmen vergleichbar. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-95).

Für dieselbe Domäne zeigt sich für das Merkmal Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline ein nicht gleichgerichteter Effekt mit einem numerischen Trend zugunsten von Ivacaftor für Patienten mit vorliegender Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline. Dieser Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant. Für Patienten ohne Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline sind die mittleren Änderungen in beiden Studienarmen vergleichbar. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-95).

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigt sich für das Merkmal Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 ein nicht gleichgerichteter Effekt. Die Differenz der mittleren Änderungen in der MMRM-Analyse ist nicht statistisch signifikant. Eine mögliche Effektmodifikation kann nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-95).

4.3.1.3.20.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-96 dargestellt.

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: Für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keines der Merkmale ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Tabelle 4-96).

4.3.1.3.20.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-97 dargestellt.

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

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

4.3.1.3.20.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“ sind in der Tabelle 4-98 dargestellt.

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Studie VX11-770-110	
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2601
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	0,9261
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	0,2530
Poly-T Status (5T vs. 7T)	0,1861
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,6084
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
lebensbedrohliche UE (CTCAE\geq 4/5)	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. \geq 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 8 (< 5 % vs. \geq 5 %)	k. A.
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe und Behandlung\timesSubgruppe als feste Effekte. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

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

**4.3.1.3.20.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit:
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch
führten“ – RCT**

Es wurden bis Woche 24 keine UE berichtet, die zum Therapieabbruch geführt hatten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.17). Subgruppenanalysen können daher nicht dargestellt werden.

4.3.1.3.20.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – RCT

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu dem Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ sind in der Tabelle 4-99 dargestellt.

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“

Merkmal	Interaktions-p-Wert^a
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	k. A.
FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %)	k. A.
geografische Region (Nordamerika vs. Europa)	k. A.
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa bei Baseline (ja vs. nein)	k. A.
Poly-T Status (5T vs. 7T)	k. A.
Veränderung des FEV₁% von Baseline zu Woche 24 (< 5 % vs. ≥ 5 %)	k. A.
<p>a: für RR, mittels GEE: Behandlung, Subgruppe, Behandlung×Subgruppe als feste Effekte. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen II [47]</p>	

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

4.3.1.3.20.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ – RCT

Gemäß Tragender Gründe werden die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19; [42]).

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

Für die Gesamtpopulation liegen für UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19, Tabelle 4-76).

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

Für die Gesamtpopulation liegen für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19, Tabelle 4-77).

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

Für die Gesamtpopulation liegen für schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19, Tabelle 4-78).

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

Für die Gesamtpopulation liegen für UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.19, Tabelle 4-79).

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

Es wurden bis Woche 24 keine UE berichtet, die zum Therapieabbruch geführt hatten, sodass keine Subgruppenanalysen berichtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.17, (Tabelle 4-70)).

4.3.1.3.21 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

In nachfolgender Tabelle 4-100 werden die Ergebnisse aus den obigen Abschnitten zu RCT (VX11-770-110) zusammengefasst. Pro Endpunkt ist der jeweilige Effektschätzer (adjustierte mittlere Änderung, Hedges' g, RR, Rate Ratio oder HR) inkl. des 95 %-KI und des p-Werts angegeben.

Tabelle 4-100: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

Endpunkt	Effekt	
Mortalität		
Mortalität über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse
Morbidität		
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,47[1,05; 9,89], p=0,017
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,75 [0,13; 1,37], p=0,019
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,85 [2,78; 18,92], p=0,010
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,81 [0,19; 1,43], p=0,012
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen		
absolute Verbesserung		
Schwellenwert < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,94 [1,25; 6,92], p=0,014
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,65 [1,08; 6,52], p=0,034
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	5,96 [1,47; 24,19], p=0,013
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	8,51 [1,14; 63,61], p=0,037
relative Verbesserung		
Schwellenwert < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,43 [1,22; 4,85], p=0,012
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,84 [1,18; 6,85], p=0,020
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,12 [1,13; 8,58], p=0,028
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,98 [1,25; 12,65], p=0,019

Endpunkt	Effekt	
Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,17; 0,80], p=0,192
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,39 [-0,21; 1,00], p=0,196
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert 0,88 [0,52; 1,52], p=0,656
	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert 0,35 [0,08; 1,50], p=0,158
	i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert 0,35 [0,08; 1,50], p=0,158
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,97 [0,43; 2,18], p=0,936
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,33 [0,07; 1,64], p=0,175
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,34 [0,07; 1,68], p=0,184
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert k. A.
	Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert 0,33 [0,07; 1,61], p=0,171
	i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert 0,30 [0,06; 1,48], p=0,138
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-20,75 [-29,02; -12,48], p<0,0001
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-1,54 [-2,24; -0,84], p<0,0001
Lebensqualität		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,10 [4,52; 19,68], p=0,002
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,91 [0,32; 1,50], p=0,003
	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	1,73 [0,82; 3,66], p=0,146

Endpunkt	Effekt	
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,42 [2,10; 18,75], p=0,015
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,71 [0,13; 1,29], p=0,018
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,76 [-4,16; 9,68], p=0,425
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,23 [-0,33; 0,79], p=0,415
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,59 [3,76; 21,41], p=0,006
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,82 [0,23; 1,40], p=0,007
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,04 [1,88; 10,20], p=0,005
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,83 [0,25; 1,42], p=0,006
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,61 [0,45; 12,76], p=0,036
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,61 [0,04; 1,18], p=0,037
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,39 [-0,99; 7,77], p=0,126
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,44 [-0,13; 1,00], p=0,128
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,04 [0,69; 9,39], p=0,024
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,66 [0,08; 1,23], p=0,027
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,28 [-9,74; 3,18], p=0,312
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,29 [-0,86; 0,27], p=0,301
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,22 [-2,47; 14,90], p=0,157
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,41 [-0,15; 0,98], p=0,149
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,10 [-4,99; 9,20], p=0,554
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,17 [-0,39; 0,73], p=0,553

Endpunkt	Effekt	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,95 [-4,13; 6,03], p=0,708
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,11 [-0,45; 0,67], p=0,703
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,96 [0,88; 1,04], p=0,298
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,36 [0,08; 1,62], p=0,160
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen		
moderate UE (CTCAE \geq 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,52 [0,31; 0,86], p=0,005
schwere UE (CTCAE \geq 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,27 [0,03; 2,26], p=0,191
lebensbedrohliche UE (CTCAE \geq 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,08 [0,17; 7,10], p=0,934
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen ^b		
UE, die bei \geq 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
SUE, die bei \geq 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
Schwere UE (CTCAE \geq 3), die bei \geq 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
<p>a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von \geq 4 Punkten.</p> <p>b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.19 präsentiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ und „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ ergab der Interaktionstest Belege für eine mögliche Effektmodifikation für verschiedene Merkmale (siehe Abschnitt 4.3.1.3.20). Die Effekte lassen sich nicht konsistent über alle Endpunkte/eine gehäufte Anzahl an Endpunkten beobachten. Es wird daher insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch ein Subgruppenmerkmal ausgegangen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX11-770-110 ermöglichen, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zVT (BSC) durchzuführen. Daher wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich recherchiert.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-101: 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 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-103: 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 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.20.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX11 770-110 ermöglichen, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zVT (BSC) durchzuführen. Daher wurde nicht zusätzlich nach nicht randomisierten vergleichenden Studien recherchiert.

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 4-106: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-107: 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 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

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

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

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.20.***

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX11-770-110 ermöglichen, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zVT (BSC) durchzuführen. Daher wurde nicht zusätzlich nach weiteren Untersuchungen recherchiert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.20.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es wurden keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Studienqualität

Für die vorliegende Darstellung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer RCT (VX11-770-110) von hoher Qualität herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor mit der zVT (BSC).

Validität der herangezogenen Endpunkte

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

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

Evidenzstufe

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht ausschließlich auf den Ergebnissen einer RCT (VX11-770-110) und entspricht somit dem höchstmöglichen Evidenzgrad bei Vorhandensein einer Einzelstudie.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden im Folgenden zunächst jeweils auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten der Studie VX11-770-110 eingeschätzt, bevor durch die Gesamtschau dieser Einschätzung auf Endpunktebene das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt bestimmt wird.

Tabelle 4-110: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Mortalität			
Mortalität über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	keine Ereignisse	kein Hinweis auf Zusatznutzen/-schaden
Morbidität			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	5,47 [1,05; 9,89], p=0,017 0,75 [0,13; 1,37], p=0,019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	10,85 [2,78; 18,92], p=0,010 0,81 [0,19; 1,43], p=0,012	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen			
absolute Verbesserung			
Schwellenwert < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,94 [1,25; 6,92], p=0,014	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,65 [1,08; 6,52], p=0,034	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	5,96 [1,47; 24,19], p=0,013	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	8,51 [1,14; 63,61], p=0,037	kein Hinweis auf Zusatznutzen
relative Verbesserung			
Schwellenwert < 3,5 % vs. ≥ 3,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,43 [1,22; 4,85], p=0,012	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5 % vs. ≥ 5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	2,84 [1,18; 6,85], p=0,020	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 7,5 % vs. ≥ 7,5 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,12 [1,13; 8,58], p=0,028	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10 % vs. ≥ 10 %	RR [95 %-KI], p-Wert	3,98 [1,25; 12,65], p=0,019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,32 [-0,17; 0,80], p=0,192 0,39 [-0,21; 1,00], p=0,196	kein Hinweis auf Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,88 [0,52; 1,52], p=0,656	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,35 [0,08; 1,50], p=0,158	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	RR [95 %-KI], p-Wert	0,35 [0,08; 1,50], p=0,158	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,97 [0,43; 2,18], p=0,936	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,33 [0,07; 1,64], p=0,175	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR [95 %-KI], p-Wert	0,34 [0,07; 1,68], p=0,184	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen			
Jegliche pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,33 [0,07; 1,61], p=0,171	kein Hinweis auf Zusatznutzen
i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	Rate Ratio [95 %-KI], p-Wert	0,30 [0,06; 1,48], p=0,138	kein Hinweis auf Zusatznutzen
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-20,75 [-29,02; -12,48], p<0,0001 -1,54 [-2,24; -0,84], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Lebensqualität		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,10 [4,52; 19,68], p=0,002
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,91 [0,32; 1,50], p=0,003
	RR ^a [95 %-KI], p-Wert	1,73 [0,82; 3,66], p=0,146
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen		
Körperliches Wohlbefinden	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	10,42 [2,10; 18,75], p=0,015
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,71 [0,13; 1,29], p=0,018
Rollenfunktion	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,76 [-4,16; 9,68], p=0,425
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,23 [-0,33; 0,79], p=0,415
Vitalität	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	12,59 [3,76; 21,41], p=0,006
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,82 [0,23; 1,40], p=0,007
Gefühlslage	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,04 [1,88; 10,20], p=0,005
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,83 [0,25; 1,42], p=0,006
Soziale Einschränkungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,61 [0,45; 12,76], p=0,036
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,61 [0,04; 1,18], p=0,037
Körperbild	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	3,39 [-0,99; 7,77], p=0,126
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,44 [-0,13; 1,00], p=0,128
Essstörungen	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	5,04 [0,69; 9,39], p=0,024
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,66 [0,08; 1,23], p=0,027

Endpunkt	Effekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Therapiebelastung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	-3,28 [-9,74; 3,18], p=0,312	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	-0,29 [-0,86; 0,27], p=0,301	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	6,22 [-2,47; 14,90], p=0,157	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,41 [-0,15; 0,98], p=0,149	
Gewichtsprobleme	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	2,10 [-4,99; 9,20], p=0,554	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,17 [-0,39; 0,73], p=0,553	
Gastrointestinale Symptome	LS-MW-Differenz [95 %-KI], p-Wert	0,95 [-4,13; 6,03], p=0,708	kein Hinweis auf Zusatznutzen
	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert	0,11 [-0,45; 0,67], p=0,703	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,96 [0,88; 1,04], p=0,298	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	RR [95 %-KI], p-Wert	0,36 [0,08; 1,62], p=0,160	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen			
moderate UE (CTCAE ≥ 2)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,52 [0,31; 0,86], p=0,005	Hinweis auf geringeren Schaden
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert	0,27 [0,03; 2,26], p=0,191	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert	k. A.	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert	1,08 [0,17; 7,10], p=0,934	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen ^b UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
Schwere UE (CTCAE ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
UE, die bei mind. zehn Patienten und mind. 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	RR [95 %-KI], p-Wert	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	kein Hinweis auf höheren/geringeren Schaden
a: Responderanalyse basierend auf dem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten. b: In dieser Übersicht werden für die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen nur die statistisch signifikanten Daten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.19 präsentiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Unterstützend zu diesen Ergebnissen werden die Langzeitdaten der supportiven Rollover-Studie VX12-770-112 deskriptiv dargestellt [10]. Die Daten der Studie VX12-770-112 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-111: Übersicht über die Ergebnisse der Studie VX12-770-112

Endpunkt	Effekt ^a		
Mortalität^b			
Todesfälle über 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	0,0 (0,0) ^c	
Morbidität			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 104 Wochen	LS-MW ± SE; p-Wert	2,4 ± 1,8 ^d ; 0,186	
Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 104 Wochen	mittlere Änderung ± SD	5,4 ± 15,8 ^d	
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 48 Wochen – absolute FEV ₁ %-Verbesserung als Responderdefinition	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	< 3,5%: 30 (60,0)	
		≥ 3,5%: 20 (40,0)	
		< 7,5%: 38 (76,0)	
		≥ 7,5%: 12 (24,0)	
		< 10%: 43 (86,0) ≥ 10%: 7 (14,0)	
Veränderung des BMI [kg/m ²] (absolut) über 104 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,27 ± 1,58 ^d	
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	20 (40,0)	
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	10 (20,0)	
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	12 (24,0)	
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis [95 %-KI]	Tag 0 bis 15	0,923 [0,825; 0,967] ^c
		Tag 16 bis 84	0,892 [0,787; 0,947] ^c
		Tag 85 bis 168	0,798 [0,678; 0,878] ^c
		Tag 169 bis 252	0,765 [0,641; 0,852] ^c
		Tag 253 bis 336	0,748 [0,622; 0,838] ^c
		Tag 337 bis 420	0,731 [0,604; 0,824] ^c
		Tag 421 bis 504	0,697 [0,566; 0,795] ^c
		Tag 505 bis 588	0,678 [0,545; 0,779] ^c
		Tag 589 bis 672	0,654 [0,517; 0,760] ^c
		Tag 673 bis 728	0,654 [0,517; 0,760] ^c
	Tag > 728	k. A.	
Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 104 Wochen	LS-MW ± SE; p-Wert	-8,7 ± 4,0 ^e ; 0,031	

Endpunkt		Effekt ^a
Lebensqualität		
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen	LS-MW ± SE; p-Wert	8,1 ± 4,0; 0,043 ^d
Responderanalysen für Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen (Schwellenwert: Score-Zunahme ≥ 4 Punkte)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	< 4 Punkte: 18 (36,0) ≥ 4 Punkte: 32 (64,0)
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 104 Wochen		
Körperliches Wohlbefinden		10,2 (17,0) ^d
Rollenfunktion		5,2 (16,9) ^d
Vitalität		1,6 (22,0) ^d
Gefühlslage		0,8 (12,1) ^d
Soziale Einschränkungen	mittlere Änderung	3,1 (14,3) ^d
Körperbild	± SD	2,1 (17,3) ^d
Essstörungen		4,2 (18,5) ^d
Therapiebelastung		-2,8 (11,1) ^d
Subjektive Gesundheitseinschätzung		6,2 (18,1) ^d
Gewichtsprobleme		6,3 (25,0) ^d
Gastrointestinale Symptome		1,4 (12,7) ^d
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	64 (98,5) ^c
Anzahl der Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 104 Wochen	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	17 (26,2) ^c
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 104 Wochen		
moderate UE (CTCAE ≥ 2)		43 (66,2) ^c
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	Anzahl Patienten mit Ereignis	10 (15,4) ^c
lebensbedrohliche UE (CTCAE ≥ 4/5)	n (%)	0 (0,0) ^c
Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	2 (3,1) ^c
Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren ^f	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	15 (23,1) ^c

Endpunkt	Effekt ^a
<p>Die Daten der Studie VX12-770-112 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>a: Es sind die Langzeitdaten von Patienten ≥ 18 Jahre (50 Patienten), bei denen eine R117H-Mutation vorliegt und, die in der Studie VX11-770-110 eingeschlossen waren, dargestellt.</p> <p>b: Anteil der Patienten, die als Todesfälle in der Studie bis Woche 104 gemeldet wurden, wurden im Rahmen der unterwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>c: Ergebnisse beinhalten die gesamte Population, die in der Studie VX11-770-110 eingeschlossen war, und in die Studie VX12-770-112 überführt wurden (N=65).</p> <p>d: In dieser Analyse konnten zum Analysezeitpunkt 16 Patienten (von 50 Patienten) erhoben werden.</p> <p>e: In dieser Analyse konnten zum Analysezeitpunkt 14 Patienten (von 50 Patienten) erhoben werden.</p> <p>f: Es wurden alle UE erfasst, für die ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX12-770-112 [10]</p>	

Bei der Rollover-Studie VX12-770-112 handelt es sich um eine multizentrische, nicht randomisierte, zweiarmige, Open-label Phase-III-Studie, die durchgeführt wurde, um die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Ivacaftor in Patienten mit CF im Alter von ≥ 6 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im CFTR-Gen vorliegt, nachzuweisen. Die Studie beinhaltet zwei Behandlungsarme, einen Ivacaftor-Arm und einen Beobachtungsarm, in dem die Patienten kein Prüfpräparat erhielten. Der Beobachtungsarm diente lediglich der Überprüfung der Sicherheit, es wurden bei diesen Patienten keine Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die Studiendauer betrug insgesamt 104 Wochen (± 4 Wochen).

Die Patienten waren zuvor in den Studien VX11-770-110 (Patienten mit R117H-CFTR Mutation), VX12-770-111 (Patienten mit „nicht-G551D“-CFTR Gating-Mutation) oder VX12-770-113 (Patienten mit phänotypischem oder molekularem Nachweis einer Restfunktion des CFTR und, die ein Responsekriterium in der initialen Studie erfüllt haben) eingeschlossen. Im vorliegenden Dossier in Tabelle 4-111 werden nur die Langzeitdaten der Patienten, die vorher in der Studie VX11-770-110 eingeschlossen waren, dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, bezüglich der in obiger Tabelle 4-110 gegebenen Einschätzung über das Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens kommentiert.

Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die (absoluten) Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 5,5 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant.

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

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

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

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 über 104 Wochen, die unterstützend, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen hinsichtlich der absoluten Änderung des FEV₁% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-111).

Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von ca. 11 % im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Bezüglich Hedges' g wird ein statistisch signifikanter Vorteil erreicht. Die untere Grenze des 95 %-KI liegt jedoch unterhalb von 0,2. Allerdings zeigen die konsistent signifikanten Verbesserungen der zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt durch Ivacaftor hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt.

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

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

Die Daten der Langzeitstudie zeigen über 104 Wochen hinsichtlich der relativen Änderung des FEV₁% einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-111).

Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Sowohl hinsichtlich der absoluten als auch der relativen Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) wurden Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten durchgeführt.

Die Responderrate für die absoluten Veränderungen des FEV₁% zeigt für sämtliche Schwellenwerte (3,5 %, 5 %, und 7,5 % und 10 %) eine statistisch signifikante Überlegenheit im Ivacaftor-Arm.

Die Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt. Die relativen Risiken der Responderraten erreichten Werte von knapp 2,7 (Schwellenwert 5 %) bis hin zu 8,5 (Schwellenwert 10 %), was die dramatisch höheren Responderaten unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo illustriert. Fünfzig Prozent der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen absoluten Schwellenwert in der Verbesserung des FEV₁% von 5 % und immer noch ein Drittel dieser Patienten verbessern sich um mehr als 10 % in dem FEV₁% nach Behandlung mit Ivacaftor.

Bezüglich der Responderanalysen hinsichtlich der relativen Veränderungen des FEV₁% werden statistisch signifikant höhere Responderraten im Ivacaftor-Arm bis zu einem Schwellenwert von 10 % erreicht. Damit liegt auch bei dieser Operationalisierung eine nachgewiesene, klinisch relevante Überlegenheit für Ivacaftor im Vergleich zu BSC vor.

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

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

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 stützen die Ergebnisse der Responderanalyse im Hinblick auf die Schwellenwerte 7,5 % und 10 %. Die anderen Schwellenwerte wurden in dieser Studie nicht erhoben (Tabelle 4-111).

Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der belegt, dass der ursächliche Therapieansatz von Ivacaftor auch tatsächlich funktioniert. Der Effekt zugunsten von Ivacaftor liegt absolut bei statistisch signifikanten knapp 21 mmol/l. Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes.

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

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112 zeigen über 104 Wochen hinsichtlich der Verbesserung der Chloridkonzentration im Schweiß einen vergleichbaren Trend (Tabelle 4-111).

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R sind statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC (mittlere Differenz knapp 12,1 Punkte). Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor. Eine zusätzlich angestellte Responderanalyse zeigt einen ebenfalls deutlichen Trend in Richtung zu einer höheren Responderrate unter Ivacaftor (Responderrate 16 Prozentpunkte höher als unter BSC); dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant. Da die Trends beider Analysen gleichgerichtet sind und auch die klinische Relevanz unabhängig durch Hedges' g belegt werden konnte, stellt die fehlende Signifikanz bei den Responderanalysen angesichts des sehr kleinen Stichprobenumfanges keine Einschränkung in der klinischen Gesamtbewertung dar.

Da diese Domäne die Patienteneinschätzung der Lungenfunktion als ein Leitsymptom der CF-Erkrankung widerspiegelt, kommt diesem Ergebnis höchste Relevanz zu. Es zeigt unmittelbar an, wie der Patient (im Mittel) über 24 Wochen die Verbesserung der Lungenfunktion subjektiv erlebt und einschätzt. Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Langzeitdaten der Studie VX12-770-112, die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, unterstützen diese Ergebnisse und zeigen ebenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor über 104 Wochen. In der Responderanalyse zeigt sich unter Ivacaftor über 48 Wochen eine vergleichbare Responderrate (Tabelle 4-111).

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“ und „Essstörungen“ des CFQ-R sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Die klinische Relevanz dieses Effektes wird durch das Hedges' g belegt, dessen 95 %-KI für zwei dieser Domänen („Vitalität“ und „Gefühlslage“) zudem jeweils die Grenze von 0,2 überschreitet. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in wesentlichen Bereichen des Lebens von CF-Patienten, in denen sie durch ihre Erkrankung Einschränkungen erfahren.

Es ist hervorzuheben, dass dieses Ergebnis zeigt, wie durch die Therapie mit Ivacaftor sehr unterschiedliche, wesentliche Dimensionen positiv beeinflusst werden. Es liegt damit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Die Daten der Langzeitstudie VX12-770-112, die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, unterstützen diese Ergebnisse zum Großteil. Für die meisten Domänen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“) liegt im Durchschnitt unter Ivacaftor über 104 Wochen eine Verbesserung vor. Für die übrigen Domänen („Gefühlslage“, „Körperbild“, „Therapiebelastung“ und „gastrointestinale Symptome“) schwankt die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 104 und scheint während der Behandlungsphase stabil zu bleiben (Tabelle 4-111).

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen

Moderate UE traten unter Ivacaftor signifikant weniger auf als unter Placebo. Hierbei wurde für 41,7 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 80,8 % im Placebo-Arm mindestens ein moderates UE (CTCAE \geq 2) bis Woche 24 gemeldet. Hingegen liegt für das Auftreten von mindestens einem schweren UE (CTCAE \geq 3) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Zudem wurden keine lebensbedrohlichen UE (CTCAE \geq 4/5) gemeldet.

Bei der Behandlung mit Ivacaftor wurde somit eine Verminderung moderater Nebenwirkungen und keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwereren Nebenwirkungen beobachtet. Die Daten der Langzeitstudie unterstützen diese Ergebnisse zur Sicherheit. Zwei Patienten in dieser Studie brachen die Therapie mit Ivacaftor ab, 17 Patienten erfuhren ein SUE, 10 Patienten erfuhren ein schweres UE (CTCAE \geq 3) und 15 Patienten hatten ein UE, das mit der Studienmedikation assoziiert war, wobei hier auf die deutlich längere Expositionsdauer in der Langzeitstudie hingewiesen sei (im Durchschnitt 622 Tage in VX-12-770-112 vs. 151 Tage in VX11-770-110).

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens

- Bei Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV₁%) im Vergleich zur alleinigen BSC. FEV₁% ist zudem ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF und ein zentraler Morbiditätsparameter dessen Veränderung im klinischen Alltag für Therapieentscheidungen relevant ist.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R-Fragebogen gegenüber der alleinigen BSC. Auch in den nicht-respiratorischen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielte die Behandlung mit Ivacaftor signifikante Verbesserungen im Vergleich zur BSC.

- Die beobachtete Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß verdeutlicht eine bisher nicht erreichte Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion in der CF-Therapie bei Patienten mit R117H-Mutation.
- Ivacaftor verfügt über ein günstiges Sicherheitsprofil und erwies sich in der Studie VX11-770-110 als gut verträglich.
- Eine Open-label Erweiterungsstudie (VX12-770-112) zeigt, dass die erheblichen Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte mindestens bis zu 104 Wochen anhalten.

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

Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX11-770-110 wird die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Alle in Studie VX11-770-110 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch weitere Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Studie VX11-770-110 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien bzw. weitere Untersuchungen vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

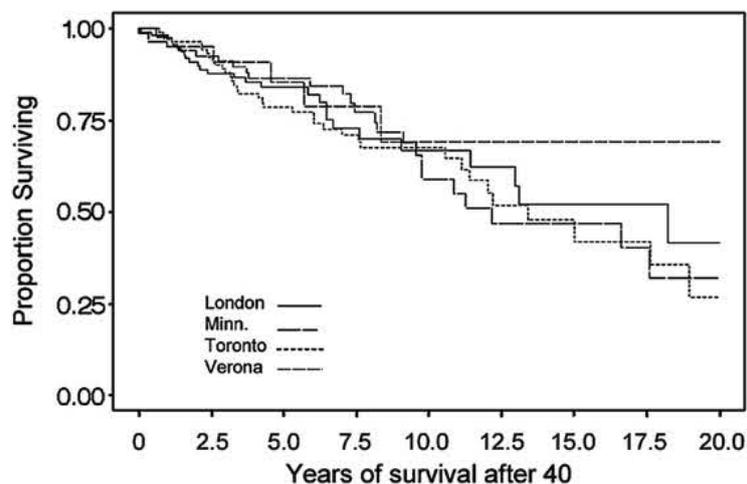
¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

FEV₁ als Prädiktor für Mortalität bei CF

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit der CF-assoziierten Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen [50]. Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien nicht praktisch realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Minn.) (USA), Toronto (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren [51] und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4-6).



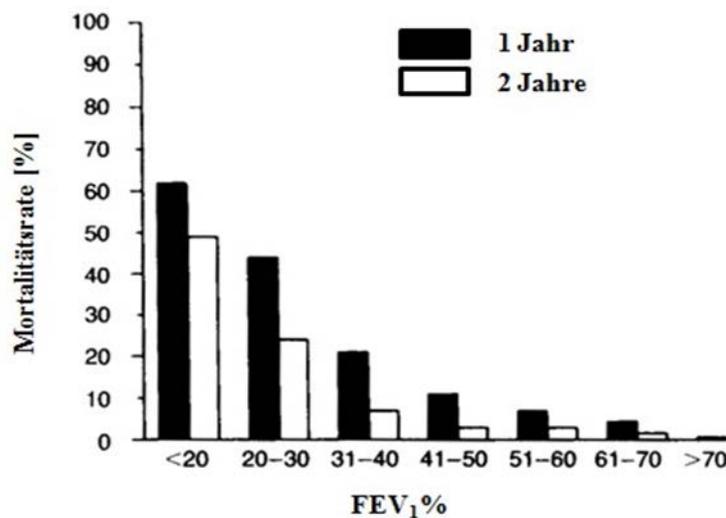
Quelle: [51]

Abbildung 4-6: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutations-spezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2-1,6 %/Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich [52]. Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des FEV₁ als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben mit höchster Evidenz (Evidenzgrad A) etabliert [12]. Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [53]. Ebenso wird FEV₁ in internationalen Health Technology Assessment-Berichten gemäß einer Untersuchung von Surrogatendpunkten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen [54]. Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV₁ im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV₁%) [12].

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde FEV₁% als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert [55]. Abbildung 4-7 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%.



Quelle: [55]

Abbildung 4-7: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV₁% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte HR für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV₁% betrug in dieser Studie 2,0 (95 %-KI: [1,9; 2,2], p<0,001). Bei einem FEV₁ < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50 %-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden zwei Jahren vorhergesagt [55]. Eine weitere Untersuchung [56] berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1 % des FEV₁%, welches einem HR von 1,8 für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV₁% entspricht.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV₁% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV₁% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte [57].

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter das Alter, Geschlecht und der z-Score des altersabhängigen Gewichts), das FEV₁% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität [48]. Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV₁%, welches einem HR von 1,5 für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des FEV₁% entspricht. Weitere Untersuchungen [58, 59] zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV₁% und der Mortalität.

Vor diesem Hintergrund sei hier auf aktuelle Untersuchungen von Registerdaten zu Ivacaftor über 5 Jahre aus den USA und UK hingewiesen, die zeigen, dass die Therapie mit Ivacaftor mit signifikanten Überlebensvorteilen assoziiert ist [11].

Die allgemeine Akzeptanz des FEV₁% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wider. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt [12]. Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das BfArM für den Parameter FEV₁% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen [13].

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 4-113: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX11-770-110	[9]	[43-45]	[46]	[47, 49]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0027. 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor 2016.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten (Stand: Januar 2019). 2019.
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel (Stand: Januar 2019). 2019.
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2019). 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2019-B-073). 2019.
8. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition; 2017. Adresse: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
9. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX11-770-110. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have The R117H-CFTR Mutation. 26.03.2014. Version 1.0. 2014.
10. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX12-770-112 A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. 2016.
11. 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.

12. 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.
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2005;26:319-38.
15. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159:179-87.
16. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. 2013;22:205-16.
17. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62:360-7.
18. 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.
19. 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.
20. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Molken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2010;5:435-44.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
25. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8:50-9.
26. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
27. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:784-92.
28. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2007;132:231-7.
29. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):91-6.
30. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1998;4:326-31.
31. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4:378-86.
32. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9:220-32.
33. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:26.
34. Penafortes JT, Guimaraes FS, Moco VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2013;19:1-6.
35. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest*. 2009;135:1223-32.
36. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health and quality of life outcomes*. 2009;7:97.
37. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M, et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiotherapy theory and practice*. 2011;27:548-56.

38. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009;135:1610-8.
39. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric psychology*. 2003;28:535-45.
40. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128:2347-54.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung der Anlage II zum 5. Kapitel. 2019.
43. ClinicalTrials.gov. NCT01614457 - Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT) (KONDUCT); 2015. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614457?term=vx11-770-110&rank=1>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
44. E.U. Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000387-19 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation.; 2012. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000387-19>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
45. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). EUCTR2012-000387-19-GB: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation.; 2014. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000387-19-GB>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
46. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:524-33.
47. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen II. Study VX-11-770-110. 2019.

48. 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.
49. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen I. Study VX-11-770-110. 2014.
50. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1997;41:161-5.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Statistics in medicine*. 2002;21:1271-87.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.06.2019	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor.mp.	348
2	Kalydeco.mp.	41
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	83
4	[873054-44-5.rn.]	0
5	1 or 2 or 3 or 4	378
6	exp Cystic Fibrosis/	1499
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	5215
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	112
9	mucovisc#dosis.mp.	38
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	95
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	5349
13	5 and 12	301
14	remove duplicates from 13	121

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.06.2019
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor.mp.	550
2	Kalydeco.mp.	37
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	110
4	873054-44-5.rn.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	580
6	exp Cystic Fibrosis/	33744
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	48628
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3755
9	mucovisc#dosis.mp.	1427
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1526
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	21
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	52973
13	5 and 12	555
14	exp Humans/ or human?.mp.	18354693
15	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	22475291
16	(13 and 14) or (13 not 15)	544
17	limit 16 to (english or german)	530
18	remove duplicates from 17	527

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.06.2019
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ivacaftor/	1829
2	Ivacaftor.mp.	2151
3	Kalydeco.mp.	271
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	543
5	873054-44-5.rn.	1424
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2230
7	exp cystic fibrosis/	66025
8	(cystic adj2 fibrosis).mp.	78003
9	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	2778
10	mucovisc#dosis.mp.	1015
11	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1448
12	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	38
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	81156
14	6 and 13	1952
15	exp human/ or human?.mp.	20538576
16	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	25978414
17	(14 and 15) or (14 not 16)	1898
18	17 not Medline.cr.	1844
19	limit 18 to (english or german)	1824
20	remove duplicates from 19	1394

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Other Terms]
Treffer	130

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	67

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR VX AND 770 OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	67

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Textfelder] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Title] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Active Substance] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Product name/code]
Treffer	29

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	Anonymous. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood. 2019;104(1):75.	Publikationstyp
2	De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2014;13(6):674-80.	Population
3	Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV1 in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2017;16(1):41-4.	Endpunkte
4	Heltshe SL, Rowe SM, Skalland M, Baines A, Jain M, Goal Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Ivacaftor-treated Patients with Cystic Fibrosis Derive Long-Term Benefit Despite No Short-Term Clinical Improvement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;197(11):1483-6.	Publikationstyp
5	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
6	McGarry ME, Illek B, Ly NP, Zlock L, Olshansky S, Moreno C, et al. In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies. Pediatric pulmonology. 2017;52(4):472-9.	Population
7	Nick JA, Rodman D, St Clair C, Jones MC, Li H, Higgins M. Utilization of an "n-of-1" study design to test the effect of ivacaftor in CF patients with residual CFTR function and FEV1 \geq 40% of predicted. Pediatric Pulmonology. 2014;49(SUPPL. 38):188-9.	Publikationstyp
8	Nick JA, Rodman D, St Clair C, Jones MC, Li H, Higgins M, et al. Effect of ivacaftor in patients with cystic fibrosis, residual cftr function, and fev1 $>$ 40% of predicted, n-of-1 study. Pediatric pulmonology. 2014;49:285.	Publikationstyp
9	Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, et al. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. Pediatrics. 2017;139(2).	Population

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
10	Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, et al. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. <i>Pediatrics</i> . 2017;139(2).	Population ^a
a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 9, die in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>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®. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	Population
2	NCT03475381	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Effi-Stat Societe Francaise de la Mucoviscidose. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	Population
3	NCT02194881	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	Intervention
5	NCT02039986	Children's Hospital of Philadelphia. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986	Vergleichstherapie
6	NCT02141464	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464	Studientyp
7	NCT03795363	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT03783286	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor Treatment in 1 to 2 Year Old CF Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286	Population
9	NCT02392702	Concert Pharmaceuticals. 2015 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702	Population
10	NCT02599792	Concert Pharmaceuticals. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792	Population
11	NCT03506061	Emory University National Heart LaBIN. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: iPS Cell Response to CFTR Modulators. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	Population
12	NCT03045523	Galapagos NV. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523	Population
13	NCT03474042	Galapagos NV. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	Population
14	NCT02965326	Hopital Necker-Enfants Malades Association Mucoviscidose-ABCF2 Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	Intervention
15	NCT02807415	Hannover Medical School Heidelberg University University of Giessen. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	Population
16	NCT03652090	Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale FA. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090	Intervention
17	NCT03859531	Karolinska University Hospital Hadassah Medical Organization Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	Population
18	NCT02653027	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02858843	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	Population
20	NCT01549314	Massachusetts General Hospital Boston Childrens Hospital. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698	Studientyp
22	NCT03445793	National Jewish Health. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	Population
23	NCT02275936	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	Population
24	NCT02724527	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527	Population
25	NCT02589236	Nivalis Therapeutics IMS. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	Population
26	NCT03258424	Proteostasis Therapeutics I. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424	Intervention
27	NCT03140527	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	Population
28	NCT02718495	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT03591094	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	Population
30	NCT02310789	Richard Barry Moss Stanford University. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	Studiendauer
31	NCT03390985	Tanja Gonska The Hospital for Sick Children. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985	Population
32	NCT01937325	The Alfred. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325	Population
33	NCT03956589	University Hospital A. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	Population
34	NCT03357562	University Hospital BMoHF. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	Intervention
35	NCT03565692	University Hospital BStFadIM. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	Population
36	NCT03512119	University Hospital SF. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	Population
37	NCT01951833	University Hospital St Luc BKL. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833	Intervention
38	NCT02135432	University of Alabama at Birmingham. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: TOPIC Trial for COPD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432	Population
39	NCT03256799	University of Alabama at Birmingham. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799	Population
40	NCT03256968	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT03587961	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Personalized Therotyping Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	Intervention
42	NCT03251911	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911	Population
43	NCT03624101	University of Alabama at Birmingham. 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	Population
44	NCT03439865	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865	Population
45	NCT02997020	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020	Population
46	NCT03085485	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBINVPI. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485	Population
47	NCT02821130	University of British Columbia. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Orkambi Exercise Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	Population
48	NCT01784419	University of California SF. 2014 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419	Studiendauer
49	NCT02311140	University of Jena University of Innsbruck A. 2016 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140	Population
50	NCT00966602	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	Population
51	NCT01060566	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566	Population
52	NCT01018368	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT01153542	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Desipramine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542	Population
54	NCT01208285	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2011 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285	Population
55	NCT01216046	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	Population
56	NCT01381289	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: VX-770 Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	Population
58	NCT01888393	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	Population
59	NCT02015507	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	Population
60	NCT01899105	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	Population
61	NCT01910415	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	Population
62	NCT01685801	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT01807923	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	Population
64	NCT01225211	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	Population
65	NCT01807949	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2016 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	Population
66	NCT01931839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	Population
67	NCT01897233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	Population
68	NCT03029455	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	Population
69	NCT02514473	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	Population
70	NCT02875366	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	Population
71	NCT02390219	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
72	NCT03486236	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	Population
73	NCT01531673	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	Population
74	NCT02070744	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	Population
75	NCT02392234	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	Population
76	NCT02347657	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	Population
77	NCT02516410	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	Population
78	NCT02508207	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	Population
79	NCT02722057	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco in Patients With Cystic Fibrosis Who Have an R117H-CFTR Mutation, Including Pediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
80	NCT02951182	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	Population
81	NCT02971839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839	Population
82	NCT02445053	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053	Population
83	NCT02730208	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	Population
84	NCT02823470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	Population
85	NCT03150719	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	Population
86	NCT03061331	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	Population
87	NCT02544451	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	Population
88	NCT02953314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
89	NCT02709109	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	Population
90	NCT02797132	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	Population
91	NCT03691779	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	Population
92	NCT03278314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	Population
93	NCT02742519	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519	Population
94	NCT02565914	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	Population
95	NCT03625466	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	Population
96	NCT03460990	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	Population
97	NCT03633526	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
98	NCT02412111	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	Population
99	NCT02951195	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	Population
100	NCT02725567	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age and Have a CFTR Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567	Population
101	NCT03125395	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	Population
102	NCT03068312	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312	Population
103	NCT03559062	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	Population
104	NCT03601637	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	Population
105	NCT03537651	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	Population
106	NCT03224351	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT03525548	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	Population
108	NCT03447249	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	Population
109	NCT03447262	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	Population
110	NCT03227471	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	Population
111	NCT03277196	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196	Population
112	NCT03525444	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	Population
113	NCT03525574	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	Population
114	NCT03911713	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	Population
116	NCT03768089	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727	Population
118	NCT00457821	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352	Population
121	NCT01161537	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470	Population
123	NCT01117012	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238	Population

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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412	Population
128	NCT01707290	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290	Vergleichstherapie
129	NCT02871778	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Parion Sciences. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778	Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	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... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	Population
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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	Intervention
135	2016-001785-29	St. Vincent's University Hospital. 2016 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29	Population

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?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19	Intervention
137	2016-001440-18	university medical center utrecht. 2018 Mai 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in cystic fibrosis patients and healthy controls. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18	Studententyp
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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26	Population ^a
<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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>			
-			
<p>a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 117, das in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.</p> <p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 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 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-110

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen. <p>Sekundäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen. <p>Tertiäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Plasma-PK von Ivacaftor und dessen Metaboliten Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1; M1) und Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6; M6) bei Patienten mit CF und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen im stabilen Zustand.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallel gruppierte, multizentrische Studie der Phase III. Zuteilungsverhältnis 1:1.</p> <p>Studienarm 1 (aktive Behandlung): orale Gabe von 150 mg Ivacaftor q12 h über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>Studienarm 2 (Placeboarm): orale Gabe von Placebo q12 h über einen Zeitraum von 24 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 (Studienprotokoll Version 2.0 vom 21.03.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des vorläufigen Ergebnisses einer dosisabhängigen Zunahme an Katarakten bei juvenilen Ratten, welche im Rahmen einer nicht-klinischen Studie identifiziert wurde, die dazu diente klinische Studien bei Patienten mit CF unter zwei Jahren zu unterstützen, wurde eine zusätzliche Untersuchung für alle Patienten bei Screening hinzugefügt, die umfangreiche ophthalmologische Untersuchung umfasste (Protokoll Tabelle 3-1). Die umfangreiche ophthalmologische Untersuchung beinhaltete <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestimmung der Sehschärfe; ○ Untersuchung der Linse mit einer Spaltlampe; ○ Untersuchung des Fundus (Retina, Sehnerv, Gefäße), der Pupillen und Augenbewegungen; und ○ Messung des Augeninnendrucks. • Diese Untersuchung musste von einem lizenzierten Augenarzt oder Optiker vorgenommen werden. Es wurde ein Ausschlusskriterium „Hinweis auf einen Katarakt bei Screening“ in das Protokoll im Abschnitt 10.2 aufgenommen. Falls ein Katarakt bei der Screening-Untersuchung festgestellt worden war, durfte der Patient nicht aufgenommen werden. • Eine Präzisierung bezogen auf Cycling-Programme bei der Antibiotika-Therapie wurde dem Abschnitt 9.1 „Maintenance of Stable Medication Regimen for CF“ im Protokoll hinzugefügt. • Der Verblindungs-Prozess für die bioanalytischen Proben wurde aktualisiert (Protokoll-Abschnitt 11.10.1). • Es fand eine Präzisierung im Protokoll-Abschnitt 12.4 bezogen auf die Einholung von Blutproben für die optionale pharmakogenomische Analyse statt. Aufgrund von Limitationen beim gesamten Blutvolumen, könnte es unmöglich sein alle optionalen Proben von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten einzusammeln. In diesen Fällen kann das Sammeln von optionalen Proben priorisiert werden, indem nur (1) eine einzige Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid; DNA)-Probe (DNA-Probe A) und (2) Proben für die Blutmarker-Analysen gesammelt werden. • Pharmakokinetik (PK)- und Pharmakodynamik (PD)-Analysen im Protokoll-Abschnitt 13.4 „Clinical Pharmacology Analysis“ wurden überarbeitet, um Populations PK- und PD-Analysen einzuschließen. • Einem Feedback der „Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics“ folgend, wurde die Anzahl an Elektrokardiogramm-Untersuchungen reduziert, um die Dauer eines Studien-Besuchs zu verkürzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einem Feedback der „Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics“ folgend, wurden den Protokoll-Abschnitten 13.1 und 13.3.5 zusätzliche Begründungen für den Stichprobenumfang und für die „stopping rules“ der Studie hinzugefügt. Eine zusätzliche Referenz bezüglich „A multiple testing procedure for clinical trials“ wurde aufgenommen. • Eine Entzündungsmediator-Untersuchung wurde dem Follow-Up-Besuch hinzugefügt, um ihn mit den Untersuchungen, die bei Patienten am Ende dieser Studie durchgeführt werden (Protokoll Tabelle 3-2) anzugleichen. <p>Amendment 02 (Studienprotokoll Version 2.0 UK vom 15.06.2012)</p> <p>Das Amendment 02 gilt ausschließlich für Großbritannien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll wurde geändert, indem die Definition von „Abstinenz“ zu „wahrer Abstinenz“ als Verhütungsmethode präzisiert wurde. Periodische Abstinenz, wie der Gebrauch von Kalendern, der Ovulations-, der sympto-thermalen oder der Post-Ovulations-Methode sowie der Interruptus wurden nicht als Verhütungsmethoden akzeptiert (Protokoll-Abschnitt 12.6.5.1). • Die Abstinenz des Partners wurde als hoch effektive Verhütungsmethode entfernt, da diese Methode nur effektiv ist, wenn sie mit einem Probanden praktiziert wird, der ebenfalls abstinent ist. <p>Amendment 03 (Studienprotokoll Version 3.2 vom 18.12.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf einer Übereinkunft mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use, Patienten auch nach der Behandlung zu beobachten, wurde Patienten, die die 24-wöchige Behandlung und den Follow-Up-Besuch durchlaufen haben, sich aber gegen eine Aufnahme in den Open-label Behandlungsarm der Studie VX12-770-112 (Studie 112) entschieden haben, die Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie 112 angeboten (Protokollabschnitt 2, Abschnitt 9.1.4 und Schaubild des Studienverlaufs im Protokollabschnitt 16). • In vorherigen Versionen des Protokolls wurde irrtümlicherweise für alle Patienten bei Screening festgelegt, den Schweißchlorid-Wert zu bestimmen. • Die Bestimmung des Schweißchlorid-Wertes bei Screening wurde aber nur benötigt, falls der Wert nicht aus der Patientenakte hervorgeht und für die Diagnose der CF benötigt wurde, um das Einschlusskriterium 1 zu erfüllen (Fußnote „k“ des Protokolls Tabelle 3-1 und Abschnitt 12.5.3). Die Bestimmung des Schweißchlorid-Wertes bei Screening war nicht erforderlich, aber war optional für die Patienten, die einen Schweißchlorid-Wert in ihrer Patienten-akte dokumentiert hatten und sie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde nicht benötigt, um die Studienteilnahmebedingungen zu erfüllen (Fußnote „k“ des Protokolls Tabelle 3-1 und Abschnitt 12.5.3).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde klargestellt, dass Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen und die Studienmedikation für mindestens vier Wochen erhalten hatten, die Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie 112 im Protokollabschnitt 2 und Abschnitt 9.1.5 angeboten wurde. • Änderung der Terminierung, wann der Follow-Up-Besuch nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu erfolgen hat, von „4 Wochen (± 7 Tage)“ zu „3 bis 4 Wochen“ im Protokollabschnitt 2, Tabelle 3-2, Abbildung 9-1, Abschnitt 9.1, Abschnitt 9.1.4 und Abschnitt 16. • Ophthalmologische Untersuchungen wurden als Sicherheits-Endpunkt für das Sicherheits-Monitoring hinzugefügt (Protokollabschnitt 2, Abschnitt 8.2, Abschnitt 9.2.3 und Abschnitt 12.6.6). • Das Wort „scheduled“ wurde in der Fußnote „a“ der Tabelle 3-1 durch „conducted“ ersetzt da es nicht notwendig war auf die Screening Test-Ergebnisse zu warten, um den Tag -14 Besuch festzulegen; der Tag -14 Besuch hatte ohne vorherigen Nachweis der Screeningtest-Ergebnisse stattfinden können. • Es wurde klargestellt, dass die ophthalmologische Untersuchung bei Screening stattgefunden haben muss und die Ergebnisse vor der Randomisierung begutachtet werden mussten, anstatt vor dem Tag -14 Besuch in Fußnote „a“ und Fußnote „n“ der Tabelle 3-1 im Protokoll, Abschnitt 9.1.1 und 12.6.6. • Es wurde klargestellt, dass die optionalen Blutprobe(n) für die DNA-Analyse entweder beim Tag -14 Besuch oder beim Tag 1 Besuch vor der Dosierung des Studienmedikaments eingeholt werden konnten (Fußnote „e“ der Protokolltabelle 3-1). • Die Sammlung von qualitativen Proben von mikrobiologischen Kulturen beim Follow-Up-Besuch wurde für Patienten, die vorzeitig die Behandlung abgebrochen haben, geändert; wenn eine Probe beim vorzeitigen Studienende-Besuch eingeholt wurde, musste sie beim Follow-Up-Besuch nicht eingeholt werden (Fußnote „k“ der Protokoll-Tabelle 3-2). Basierend auf dem Zeitablauf zwischen dem vorzeitigen Studienende-Besuch und dem Follow-Up-Besuch wurde kein signifikanter Unterschied der Mikrobiologie erwartet. • Eine Untersuchung der Ereignisse bezogen auf die Ergebnisse wurde in der Protokoll-Tabelle 3-2 dem vorzeitigen Studienende-Besuch und dem Follow-Up-Besuch hinzugefügt, um mit anderen Abschnitten des Protokolls auf einer Linie zu sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Verabreichung des Studienmedikaments wurde in der Fußnote „u“ der Protokoll-Tabelle 3-2 und im Abschnitt 11.2 präzisiert. Es wurde empfohlen das Studienmedikament zusammen mit fettreichem Essen, wie einer Standard „CF“ fett- und kalorienreichen Mahlzeit oder Snack einzunehmen. Die Vorgabe, dass „eine fettreiche Mahlzeit oder Snack ungefähr 30 Minuten vor der Dosierung von dem Zentrum zur Verfügung gestellt wird“, wurde geändert; die Passage „ungefähr 30 Minuten vor Dosierung“ wurde entfernt und die Passage „nachdem alle Prä-Dosierungs-Untersuchungen stattgefunden haben“ aufgenommen. Das 30-minütige Zeitfenster wurde entfernt, um näher an die Verabreichungs-Empfehlungen für Ivacaftor aus dem derzeitig zugelassenen Produkt-Label heranzurücken. • Die „Mahlzeit oder Snack im Studien-zentrum“ wurde für Woche 24 in der Protokoll-Tabelle 3-2 entfernt, um mit anderen Abschnitten auf einer Linie zu sein. • Aufgrund einer nicht-klinischen Erkenntnis von Katarakten in einer Studie bei juvenilen Ratten, die durchgeführt wurde, um klinische Studien bei Patienten mit CF jünger als 2 Jahre zu unterstützen und kürzlichem Feedback der Food and Drug Administration (FDA) in den USA, wurde eine ophthalmologische Untersuchung beim Woche 24 Besuch für Patienten im Alter von 6 bis 11 (inkl.) beim Tag 1 Besuch hinzugefügt (Protokoll-Tabelle 3-2); diese Woche 24 Untersuchung kam zu der Untersuchung, die bei Screening stattfand, hinzu. Siehe Protokoll-Abschnitt 12.6.6 für Details. • Die Woche 24 ophthalmologische Untersuchung hatte irgendwann zwischen dem Woche 24 Besuch und dem Follow-Up-Besuch zu erfolgen, aber die Ergebnisse mussten vor dem Follow-Up-Besuch verfügbar und geprüft worden sein. Falls ein Katarakt oder eine Linseneintrübung während der Augenuntersuchung festgestellt wurde, musste der Studienmonitor benachrichtigt werden. Falls ein Katarakt oder eine Linseneintrübung während der Studie festgestellt wurde, musste der Studienmonitor benachrichtigt und die Studienmedikation, falls zutreffend, unterbrochen werden. Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (inkl.) beim Tag 1 Besuch, die die Behandlung abgebrochen haben, mussten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen, die zwischen der letzten Dosis und dem vorzeitigen Studienende-Besuch stattzufinden hatte. • Basierend auf dem Feedback von der FDA wurde im Protokollabschnitt 12.6.6 geändert, dass die ophthalmologische Untersuchung nur von einem Ophthalmologen durchgeführt werden darf und nicht von einem Ophthalmologen oder einem Optiker. Zusätzlich wurden die benötigten ophthalmologischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Untersuchungen im Protokollabschnitt 12.6.6 geändert, um die Untersuchungen auf die folgenden zu beschränken, welche am geeignetsten sind, um Katarakte zu entdecken:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sehschärfe wurde präzisiert zu der besten korrigierten Distanz Sehschärfe für jedes Auge. ○ Eine Messung der Brechkraft der Linse (z. B. Autorefraktometer oder Ophthalmologic Streak nach Zyklusoplegie) wurde hinzugefügt. ○ Die Spaltlampenuntersuchung der Linse wurde präzisiert zu einer pharmakologisch dilatierten Untersuchung. ○ Um die Belastung der Patienten zu minimieren, mussten Untersuchungen des Fundus, der Pupille und der Augenbewegungen nur bei der ophthalmologischen Untersuchung bei Screening vollzogen werden, da sie nur wenig zusätzliche Informationen zu Katarakten liefern. ○ Um die Belastung der Patienten zu minimieren, musste die Messung des Augeninnendrucks nur bei der ophthalmologischen Untersuchung bei Screening vollzogen werden, da sie nur wenig zusätzliche Informationen zu Katarakten liefert. <ul style="list-style-type: none"> ● Es wurde das Wort „comprehensive“ bei den Beschreibungen zu der ophthalmologischen Untersuchung gelöscht, da sich die benötigten Komponenten der Untersuchung geändert haben (Fußnote „a“ und „n“ der Protokoll-Tabelle 3-1, Fußnote „t“ der Protokoll-Tabelle 3-2, Abschnitt 9.1.1 und Abschnitt 12.6.6). ● Es wurde klargestellt, dass nicht alle pflanzlichen Medikamente Cytochrom P450 (CYP) 3A-Induktoren oder -Inhibitoren sind durch Änderung des Ausschlusskriteriums 14 im Protokollabschnitt 10.2, indem „der Konsum von bestimmten pflanzlichen Medikamenten (z. B. St. John’s Wort)“ Patienten von dieser Studie ausschloss. ● Evidenz für eine Linseneintrübung wurde dem Ausschlusskriterium 15 im Protokollabschnitt 10.2 und Abschnitt 12.6.6 hinzugefügt. ● Es wurde ein Satz hinzugefügt, um zu spezifizieren, dass Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie in einer anderen klinischen Studie teilnehmen (Protokollabschnitt 10.3). ● Es wurde ein Satz hinzugefügt, um zu spezifizieren, dass Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie einen Katarakt oder eine Linsen-eintrübung entwickeln (Protokoll-Abschnitt 10.3). ● Kommerziell verfügbares Ivacaftor (Kalydeco®) wurde der Liste der verbotenen Medikamente in der Protokoll-Tabelle 11-2 hinzugefügt. Patienten war es nicht gestattet Kalydeco® zu irgendeiner Zeit während der Studie einzunehmen (d. h. bis zum Abschluss des Follow-Up-Besuches).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Formulierungen zum „Entblinden“ wurden geändert, um sie mit den derzeitigen Vertex-Praktiken im Protokollabschnitt 11.10.2 zu aktualisieren. Der Entblindungs-Prozess wurde nicht geändert. • Es wurde klargestellt, dass pharmakokinetische Blutproben für zusätzliche Medikamenten-metabolische Untersuchungen genutzt werden konnten (Protokollabschnitt 12.3.3). • Das Handhaben der Schweiß-Proben vom Zentrallabor wurde im Protokoll-Abschnitt 12.5.3 geändert, um es mit den aktuellen Praktiken des Zentrallabors in Einklang zu bringen. • Das Protokoll wurde geändert, indem die Definition von „Abstinenz“ zu „wahrer Abstinenz“ als Verhütungsmethode präzisiert wurde. Periodische Abstinenz, wie der Gebrauch von Kalendern, der Ovulations-, der symptothermalen oder der Post-Ovulations-Methode sowie der Interruptus wurden nicht als Verhütungsmethoden akzeptiert (Protokoll-Abschnitt 12.6.5.1). Diese Änderung wurde in der voran-gegangenen Version 2.0UK angewandt. • Die Abstinenz des Partners wurde als hoch effektive Verhütungsmethode entfernt, da diese Methode nur effektiv ist, wenn sie mit einem Probanden praktiziert wird, der ebenfalls abstinent ist. Diese Änderung wurde in der voran-gegangenen Version 2.0UK angewandt. • Es wurden die statistischen Analysen, die für die Interimanalysen angefertigt werden mussten, im Protokoll-Abschnitt 13.1 und Abschnitt 13.3.5 präzisiert. • Änderung der Voraussetzung in Abschnitt 14.3 und 14.5, dass ein Case Report Form (CRF) nur für Patienten ausgefüllt werden muss, die in die Studie eingeschlossen wurden, zu der Vorgabe, dass für alle Patienten, die gescreened wurden, ein CRF ausgefüllt werden musste. Dies diente dazu, dass die Daten auch für Patienten vorlagen, die zwar gescreened aber nicht eingeschlossen wurden. <p>Amendment 04 (Studienprotokoll Version 4.0 vom 11.06.2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Ausschluss von hypertoner Kochsalzlösung wurde entfernt da diese Therapieform generell zur Standard-behandlung von Patienten mit CF gehört. Ausschlusskriterium 13 im Protokoll-Abschnitt 10.2 wurde entfernt und die restlichen Ausschlusskriterien wurden neu nummeriert. Inhalative hypertone Kochsalzlösung wurde zudem von der Liste der verbotenen Medikamente in der Protokolltabelle 11-2 gestrichen. • Es wurde eine Empfehlung hinzugefügt, dass Patienten ihren Status bezogen auf die Anwendung von hypertoner Kochsalzlösung während der Studie aufrechterhalten sollen (d. h. falls die Anwendung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hypertoner Kochsalzlösung zum Therapieregime des Patienten am Tag 1 Besuch gehörte, sollte er die Anwendung bis zum Follow-Up-Besuch fortführen). Diese Klarstellung wurde im Protokoll-Abschnitt 9.1 und in der Tabelle 11-2 angewandt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde im Protokollabschnitt 2 und 13.2 hinzugefügt, dass die finale Auswertung auf den Daten aller Untersuchungen aller eingeschlossenen Patienten basieren sollte. • Im Protokollabschnitt 2 und 9.1.4 wurde klargestellt, dass im Falle eines vorzeitigen Studienendes, Patienten, die ihren Woche 24 Besuch noch nicht absolviert hatten, als Patienten anzusehen waren, die ihre zugewiesene Behandlungsdauer komplett durchlaufen haben. Diese Patienten mussten einen Follow-Up-Besuch absolvieren und ihnen sollte angeboten werden im Open-label Behandlungsarm der Studie 112 teilzunehmen; Patienten, die dies ablehnten, sollte eine Teilnahme an der Studie 112 im Beobachtungsarm angeboten werden. • Im Protokollabschnitt 12.6.6 wurde klargestellt, dass im Falle eines vorzeitigen Studienendes, Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren beim Tag 1 Besuch, die ihren Woche 24 Besuch noch nicht absolviert hatten und als Patienten anzusehen waren, die ihre zugewiesene Behandlungsdauer komplett durchlaufen haben, Ergebnisse einer Post-Behandlung ophthalmologischen Untersuchung beim Follow-Up-Besuch bereits begutachtet vorliegen haben müssen (Fußnote „u“ in Protokoll-tabelle 3-2). • Im Protokollabschnitt 13.1 und 13.3.5 wurde der Text, der die Anzahl an Patienten für die Analyse und die Woche 24 Daten spezifiziert, gelöscht da dies nicht auf den Fall eines vorzeitigen Studienendes angewandt werden konnte. Die Klarstellung, dass die finale Analyse auf den Daten aller eingeschlossenen Patienten beruhte, wurde in den Protokollabschnitt 13.2 (Analysis Sets) verschoben. • Der Studien-Flow-Chart (Protokoll-Abschnitt 16) wurde dahin gehend überarbeitet, dass für den Fall, dass die Studie vorzeitig beendet wurde, erkenntlich wurde, dass Patienten mit dem Follow-Up Besuch fortfahren sollten. Die Terminierung des Follow-Up Besuchs wurde zu „3 bis 4 Wochen nach der letzten Woche der Studienmedikation“ korrigiert. • Im Protokollabschnitt 12.6.2 wurde die Begründung für die Follikel stimulierende Hormon (FSH)-Untersuchung bei Screening korrigiert, um mit den Einschlusskriterien auf einer Linie zu sein. Die FSH-Untersuchung wurde ausschließlich dafür genutzt, um die Gebärfähigkeit zu bestimmen (und daraus folgend die Bestimmungen zur Verhütung) und nicht um die Studienteilnahmefähigkeit zu bestimmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine Unterscheidung in der Fußnote „b“ in den Protokollabschnitten 2, 9.1.5 und 12.6.6 eingefügt, um klarzustellen, dass der vorzeitige Studienende-Besuch und das Angebot zur Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie 112 auch für Patienten Anwendung fand, die die Studie aus einem anderen Grund als das vorzeitige Studienende vorzeitig abgebrochen haben (d. h. nicht die vollen 24 Wochen Behandlung erhalten haben). • Im Protokollabschnitt 13.3.3.2.5 wurde eine weiterführende Klarstellung bezogen auf die statistische Kontrolle der gesamten Typ I Fehlerrate hinzugefügt, für den Fall, dass der Einschluss von Patienten vorzeitig aufgrund von Ergebnissen der geplanten Interimsanalyse gestoppt wurde.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlicher oder weiblicher Patient mit bestätigter Diagnose einer CF, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. ein Schweißchlorid-Wert ≥ 60 mmol/l mittels quantitativem Pilocarpin-Iontophorese Test <p>ODER</p> <ol style="list-style-type: none"> b. 2 CF-verursachende Mutationen (alle wie dokumentiert in der Patientenakte) <p>UND</p> <ol style="list-style-type: none"> c. chronische sinopulmonale Erkrankung 2. Der Patient muss mindestens ein Allel der R117H-CFTR Mutation aufweisen 3. FEV₁% des Sollwerts bei Screening bezogen auf Alter, Geschlecht und Größe (Hankinson oder Wang Gleichungen): <ol style="list-style-type: none"> a. 40 % bis 90 % bei Patienten ab 12 Jahren b. 40 % bis 105 % bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren 4. Der Patient muss bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung, und wo angebracht, beim Datum der Zustimmung, 6 Jahre oder älter sein 5. Mindestgewicht von 15 kg bei Screening 6. Negativer Serum-Schwangerschafts-Test bei gebärfähigen Frauen 7. Patienten mit Ergebnissen ohne klinisch signifikante Abnormalitäten bei Screening bezogen auf Blutwerte, Serumchemie, Gerinnung und Urinanalyse, die die Studiauswertung aus Sicht des Prüfarztes hätten beeinträchtigen können 8. Patienten, die aus Sicht des Prüfarztes fähig sind, die Protokollvoraussetzungen, Beschränkungen und Angaben zu verstehen und zu befolgen und bei denen es wahrscheinlich ist, dass sie die Studie wie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geplant komplett durchlaufen</p> <p>9. Patienten, die sexuell aktiv sind: Männer, die ein Kind zeugen können und gebärfähige Frauen, müssen den Verhütungs-Voraussetzungen zugestimmt haben</p> <p>10. Unterschriebene Einwilligungserklärung und falls angebracht unterschriebene Zustimmungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. CFTR-Genmutation, die zu einem CFTR-Kanal mit einem Gating-Defekt führt (d. h. jede einzelne der folgenden Mutationen: G551D, G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D)</p> <p>2. Erkrankung oder Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes die Studienergebnisse verfälschen könnten oder bei der die Verabreichung des Studienmedikaments eine zusätzliche Gefahr bedeutet</p> <p>3. Akute obere oder untere Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Therapieänderung (inkl. Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments)</p> <p>4. Patientinnen, die schwanger sind, planen schwanger zu werden, sich in der Stillzeit befinden oder nicht ein-verstanden sind Verhütungs-Anforderungen zu befolgen</p> <p>5. Hämoglobin-Wert < 10 g/dl bei Screening</p> <p>6. Abnormale Leberfunktion bei Screening, definiert als ≥ 3 fache der oberen Grenze des Normalbereichs bei drei oder mehr der Folgenden: Serum Aspartat-Aminotransferase, Serum Alanin-Aminotransferase, γ-Glutamyltranspeptidasen, Serum Alkalische Phosphatase, Gesamt Bilirubin</p> <p>7. Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 30 ml/min/1,73 m² (berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease Studiengleichung) für Patienten älter als 18 Jahre; ≤ 45 ml/min/1,73 m² (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) für Patienten zwischen 6 und 17 Jahren (inkl.)</p> <p>8. Vorausgegangene hämatologische Transplantation oder Transplantation eines soliden Organs</p> <p>9. Alkohol-, Medikamenten- oder illegaler Drogen-Missbrauch innerhalb von einem Jahr vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments)</p> <p>10. Kolonisation mit Organismen bei Screening, die mit einer schnelleren Abnahme des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, Mycobacterium abscessus)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Andauernde Teilnahme in einer anderen therapeutischen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Medikamenten-Erprobungsstudie innerhalb von 30 Tagen vor Screening. Eine Auswasch-Periode von ≥ 5 terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Prüfmedikaments oder 30 Tage, was immer länger dauert, müssen vor Screening vergangen sein</p> <p>12. Jegliche „nicht-CF-bezogene“ Erkrankung innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schwerwiegendes oder nicht-schwerwiegendes) Leiden (z. B. Gastroenteritis).</p> <p>13. Anwendung jeglicher Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A, inkl. Einnahme bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) und Grapefruit/Grapefruitsaft. Patienten müssen die Einnahme dieser Stoffe 14 Tage vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments) gestoppt haben.</p> <p>14. Hinweise auf einen Katarakt oder eine Linsentrübung bei Screening</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische und multinationale Studie (27 Zentren in den USA und Großbritannien).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Ivacaftor 150 mg Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette) • Placebo-Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Absolute Änderung des FEV₁% über 24 Wochen Erhebungszeitpunkte: Während der Screeningphase und der Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des BMI, Änderung der Chloridkonzentration im Schweiß und Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R im Studienverlauf sowie Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation Erhebungszeitpunkte: Während der Screeningphase (nicht für CFQ-R), während der Run-in Phase, zu Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch. • Sicherheit, erhoben anhand der UE, der klinischen Laborwerte (Serumchemie, Hämatologie und Koagulationsuntersuchungen), Elektrokardiogramm (EKG), ophthalmologischen Untersuchungen und Vitalwerte Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierliche Erhebung vom Unterzeichnen der Einwilligungserklärung bis zum Follow-Up und/oder Early-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für klinische Laborwerte: Screeningphase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und beim Follow-up und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für EKG: Screeningphase, zur Woche 8, Woche 16 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für ophthalmologische Untersuchung: Screeningphase, Woche 24 und beim Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Vitalwerte: Screeningphase, Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Tertiäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK von Ivacaftor und dessen Metaboliten M1 und M6, pulmonale Exazerbationen, mit CF assoziierte Komplikationen (Pankreatitis oder distales intestinales Obstruktionssyndrom), Änderung der Entzündungsmediatoren sowie Änderung der qualitativen mikrobiologischen Kulturen Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch. • Änderung der nicht-respiratorischen Domäne des CFQ-R Erhebungszeitpunkte: Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch. • Änderung des Körpergewichts und Änderung der Körpergröße im Studienverlauf Erhebungszeitpunkte: Screeningphase, Run-in Phase, Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch. • Änderung des immunreaktiven Trypsinogens Erhebungszeitpunkte: Tag 1 und Woche 24 • Änderung der fäkalen Elastase-1 Erhebungszeitpunkte: Vor Tag 1 (in der Screening oder Run-in Phase), Woche 24
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es war geplant mindestens 40 und maximal 80 Patienten in die Studie aufzunehmen. Die Zahlen basieren auf Berechnungen zur statistischen Power (basierend auf den Ergebnissen früherer Studien und Angaben in der Literatur) sowie auf Machbarkeitskriterien bei dieser seltenen Erkrankung.</p> <p>Nach dem Erreichen der im Protokoll festgelegten Mindestanzahl an Patienten wurde die Studie vom</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sponsor beendet und die Rekrutierung gestoppt als 70 Patienten randomisiert worden waren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen: Es waren zwei Interimsanalysen geplant, weitere wurden nicht durchgeführt. Die erste betraf die Sicherheit bei den ersten 10 Patienten. Die zweite betraf die Sicherheit und Wirksamkeit. Sie war geplant für den Zeitpunkt, wenn 40 Patienten acht Wochen der Behandlung durchlaufen haben und wurde tatsächlich durchgeführt als 44 Patienten acht Wochen durchlaufen hatten. Die Daten lieferten keinen Grund, die Studie aufgrund der Wirksamkeit oder Sicherheit abbrechen.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: Sechs Wochen nach der zweiten Interimsanalyse wurde die Studie abgebrochen, da die prä-definierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war. Zu diesem Zeitpunkt waren 70 Patienten randomisiert. Darunter waren 8 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die volle Studiendauer von 24 Wochen nicht vollendet hatten. Diesen wurde die Teilnahme an einer offenen 2-Jahresstudie (VX12-770-112) angeboten. Diese 8 Patienten gingen mit ihren bis dato verfügbaren Daten in die Analyse der Studie VX11-770-110 ein.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Von Vertex computergenerierte Randomisierungscodes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1. Stratifizierung nach Alter (≥ 18 Jahre, 12 bis 17 Jahre (inkl.) und 6 bis 11 Jahre (inkl.)) und FEV ₁ -Schweregrad ($< 70\%$, $\geq 70\%$ bis $\leq 90\%$, und $> 90\%$).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels eines interaktiven Webdialogsystems (Interactive Web Response System; IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungs-Codes wurden von Vertex erstellt. In den Randomisierungsprozess waren drei Biostatistiker involviert: Ein Studien-Biostatistiker, der bezogen auf den Behandlungscode verblindet war, ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht mit der Studie in Verbindung stand und ein unverblindeter Qualitätssicherungs (QS)-Statistiker. Der Studien-Biostatistiker erstellte die Spezifikation für die Randomisierung und die Probe-Randomisierungscodes, welche vom unverblindeten Biostatistiker überprüft und genehmigt wurden. Nach der Genehmigung generierte der unverblindete Biostatistiker die finale Randomisierungsliste. Der unverblindete QS-Biostatistiker überprüfte und genehmigte die finale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierungsliste. Der unverblindete Biostatistiker gab die finale Randomisierungsliste an den Dienstleister des IWRS weiter. Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste wurde bei Vertex (in einem versiegelten Umschlag mit Originalitätsverschluss) archiviert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal wussten nicht, ob Ivacaftor oder Placebo verabreicht wurde. Lediglich aufgrund von Sicherheitsbedenken, Notfällen etc. konnte die Verblindung aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Interventionen wurden oral als beschichtete Filmtablette mit identischem Aussehen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Änderung des FEV₁% über 24 Wochen. <p>MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV₁% adjustiert.</p> <p>Sensitivitätsanalysen: ANCOVA mittels multipler Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (Dropout Reason-based Multiple Imputation Method); PMM für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (Missing Pattern); Nichtparametrischer stratifizierter Wilcoxon Rangsummentest</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des BMI im Studienverlauf (lineares gemischtes Modell) • Änderung der Chloridkonzentration im Schweiß im Studienverlauf (MMRM) • Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R im Studienverlauf (MMRM) • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Cox Regression)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären und die sekundären Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (6-11 Jahre, 12-17 Jahre, ≥ 18 Jahre) • FEV₁% zu Studienbeginn (< 70 %, 70-90 %, > 90 %) • Region (Nordamerika, Europa) • Geschlecht • Pseudomonas aeruginosa Infektion zu Studienbeginn (ja, nein) • Poly-T Status (5T, 7T, 9T)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des FEV₁% über 24 Wochen bei den Ivacaftor-Patienten ($\geq 5\%$, $< 5\%$) (nur sekundäre Endpunkte)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 34 Probanden wurden in den mit Ivacaftor behandelten Studienarm aufgenommen • 36 Probanden wurden in den mit Placebo behandelten Studienarm aufgenommen <p>b) Erhalt der Interventionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 34 Probanden wurden mit Ivacaftor behandelt • 35 Probanden wurden mit Placebo behandelt <p>c) Analyse des primären Zielkriteriums</p> <ul style="list-style-type: none"> • 34 Probanden wurden mit Ivacaftor behandelt und in die Analyse des primären Zielkriteriums eingeschlossen • 35 Probanden wurden mit Placebo behandelt und in die Analyse des primären Zielkriteriums eingeschlossen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer: 24 Wochen (Behandlungsperiode)</p> <p>Beginn: 03.07.2012 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)</p> <p>Ende: 25.10.2013 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen, da die prä-definierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war. Zu diesem Zeitpunkt waren 70 Patienten randomisiert. Darunter waren acht Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die volle Studiendauer von 24 Wochen nicht vollendet hatten. Diesen wurde die Teilnahme an einer offenen 2-Jahresstudie (VX12-770-112) angeboten. Diese acht Patienten gingen mit ihren bis dato verfügbaren Daten in die Analyse der Studie VX11-770-110 ein (siehe Item 7b).
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

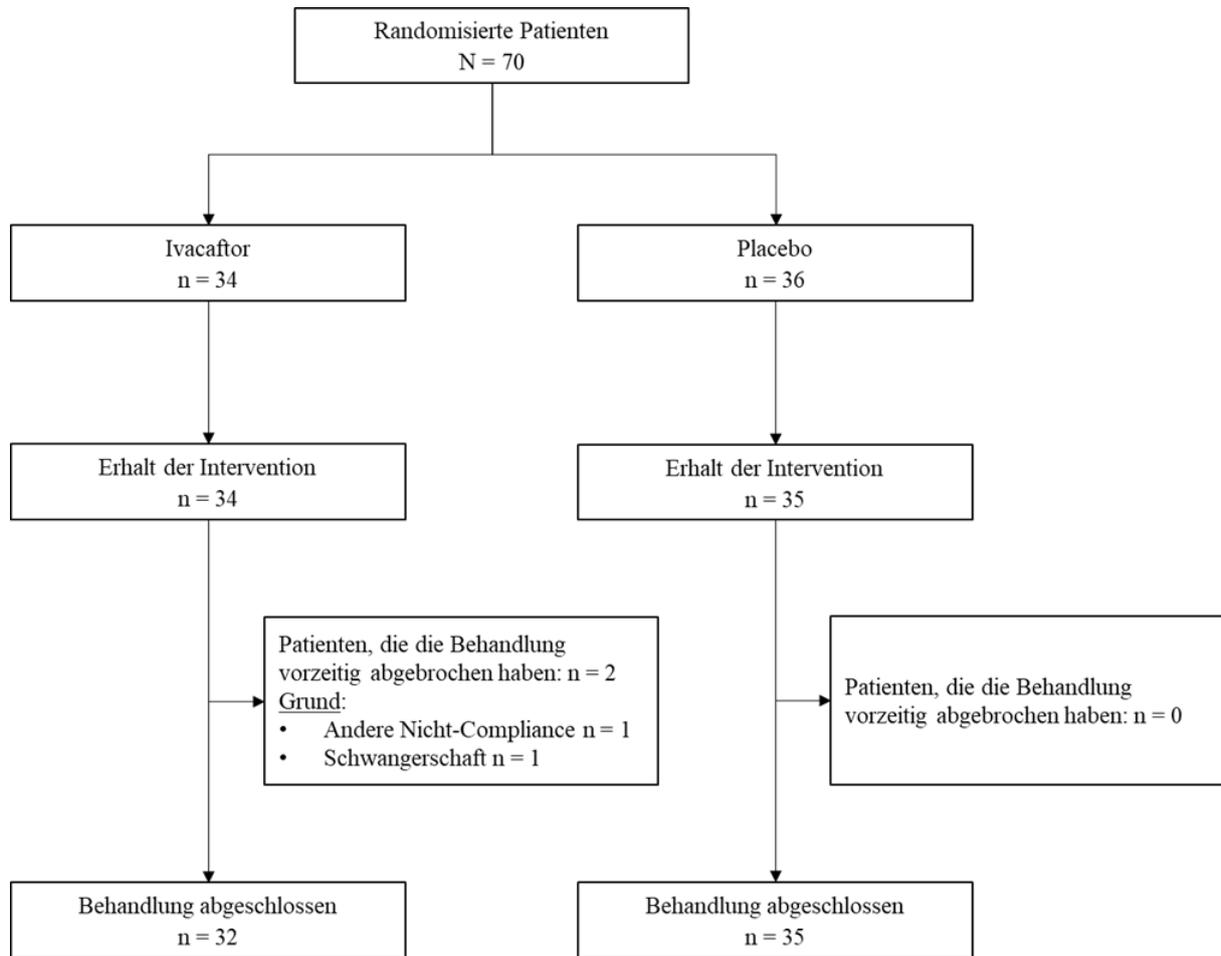


Abbildung 4-8: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX11-770-110

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-110

Studie: VX11-770-110

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX11-770-110 [9]	A
Publikation zur Studie VX11-770-110 [46]	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

Die Studie war zentral randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch validierte Software, die Geheimhaltung der Zuteilung war bis zum Ende der Studiendauer gewährleistet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen generierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war während der gesamten Studiendauer weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, sodass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX11-770-110 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Mortalität über 24 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potentiellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt (teilweise unter Mitwirkung des Patienten, wie z. B. bei der Lungenfunktionsmessung) erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte. Der Patient war ebenfalls während der gesamten Studiendauer vollständig bezüglich seiner Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Fragebögen des CFQ-R wurden von den Patienten ausgefüllt, die keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potentiellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **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 nach Schweregrad gemäß CTCAE über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potentiellen Verzerrung führen könnten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
