



IQWiG-Berichte – Nr. 875

**Ivacaftor
(Kombination mit
Tezacaftor/Ivacaftor; zystische
Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-
Mutation, homozygot) –
Addendum zum Auftrag A19-70**

Addendum

Auftrag: A20-05
Version: 1.0
Stand: 30.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Addendum zum Auftrag A19-70

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.01.2020

Interne Auftragsnummer

A20-05

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Cornelia Rüdig

Schlagwörter: Ivacaftor, Tezacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT01807923, NCT01807949, NCT02347657

Keywords: Ivacaftor, Tezacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT01807923, NCT01807949, NCT02347657

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Verzerrungspotenzial.....	2
2.2 Ergebnisse	3
2.3 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	7
Anhang A – Ergebnisse zu SUEs und Abbruch wegen UEs aus dem indirekten Vergleich.....	8
Anhang B – SUEs der Studien VX12-809-103, VX12-809-104 und VX14-661-106	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	4
Tabelle 2: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	8
Tabelle 4: SUEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX12-809-103)	9
Tabelle 5: SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX12-809-104)	11
Tabelle 6: SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX14-661-106)	13

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/ Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor	2
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.01.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-70 (Ivacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der randomisierten kontrollierten Studien VX14-661-106 (Studie mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor), VX12-809-103 und VX12-809-104 (Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor) vorgelegt. Dieser adjustierte indirekte Vergleich (siehe Abbildung 1) wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

In seinem Dossier [2] hatte der pU Auswertungen für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) vorgelegt. In den Ergebnissen dieser Endpunkte sind Ereignisse enthalten, die sowohl Symptomatik der Grunderkrankung (insbesondere pulmonale Exazerbationsereignisse) als auch Nebenwirkung sein können. Für den Endpunkt SUEs führte dies in der Dossierbewertung A19-70 dazu, dass die Daten nicht verwertbar waren. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial da aufgrund der insgesamt wenigen Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, eine Verschiebung der Effektschätzung durch die Erfassung der Grunderkrankung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Darstellung und Bewertung der vom pU in der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs abzüglich pulmonaler Exazerbationen, unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier, beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In seinem Dossier zur Bewertung von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind hatte der pU Auswertungen auf Basis eines indirekten Vergleichs (siehe Abbildung 1) vorgelegt. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs hatte der pU Auswertungen gezeigt, bei denen Ereignisse enthalten sind, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.

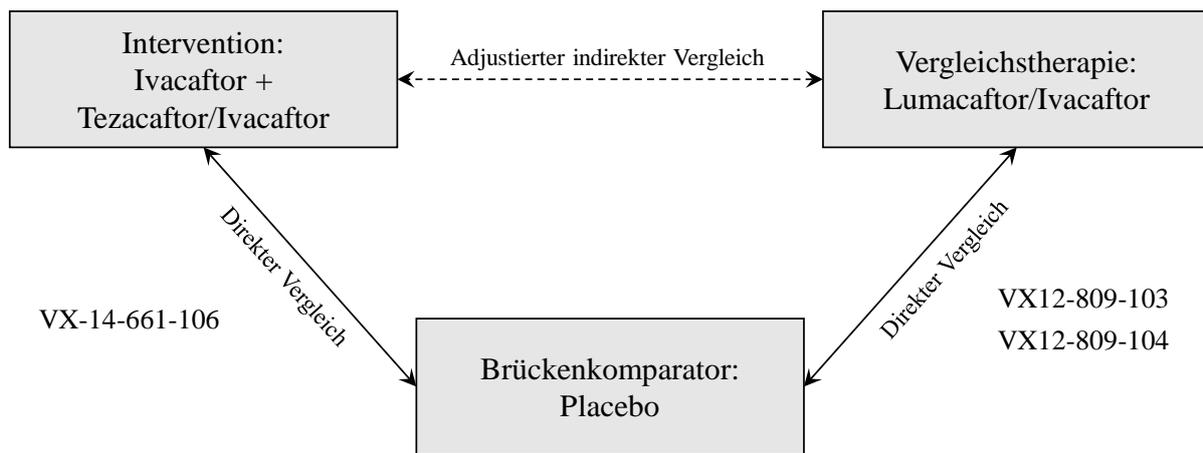


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor

Wie bereits in der Dossierbewertung A19-70 beschrieben ist eine adäquate Operationalisierung des Endpunkts SUEs und Abbruch wegen UEs eine Auswertung ohne Ereignisse der Grunderkrankung. Dies betrifft Ereignisse die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. In der Dossierbewertung A19-70 wurde beispielhaft das PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose genannt [1], da hier die Zuordnung zur Grunderkrankung eindeutig ist und dieses PT zu einem relevanten Teil als SUE bzw. als Abbruch wegen UE in den Studien gewertet wurde.

Mit seiner Stellungnahme [3,4] hat der pU zusätzliche Auswertungen zu SUEs und Abbruch wegen UEs abzüglich des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose vorgelegt.

2.1 Verzerrungspotenzial

Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aus den in den adjustierten indirekten Vergleich eingehenden Studien jeweils als hoch eingeschätzt. Zwar beinhalten die vom pU nachgereichten Auswertungen zu SUEs nicht das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose und es geht damit ein Großteil der Ereignisse,

die der Grunderkrankung zugeordnet werden können, nicht in die Auswertung ein. Jedoch sind weitere Ereignisse aufgetreten, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden könnten, wie beispielsweise die PTs Hämoptoe/Hämoptyse, Pneumonie oder distales intestinales Obstruktionssyndrom/Ileus. Der pU äußert sich weder in Modul 4 seines Dossiers noch in seiner Stellungnahme zum Einfluss möglicher weiterer Ereignisse auf die Effektschätzungen, die der Symptomatik der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Für die vorliegende Bewertung finden sich für alle 3 Studien des indirekten Vergleichs für die SUEs alle Systemorganklassen (SOCs) sowie PTs ohne Schwellenwert für eine Mindesthäufigkeit in Anhang B.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials, da die vom pU vorgelegten Daten nicht verwertbar sind (siehe hierzu Abschnitt 2.2).

2.2 Ergebnisse

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse aus den Studien für den adjustierten indirekten Vergleich bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs ohne Berücksichtigung des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose in der Auswertung.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Ivacaftor + Tezacaftor/ Ivacaftor ^a bzw. Lumacaftor/Ivacaftor ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs ^b					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo					
VX14-661-106	251	14 (5,6)	258	26 (10,1)	0,55 [0,30; 1,04]; 0,064
Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo					
VX12-809-103	182	19 (10,4)	184	15 (8,2)	1,28 [0,67; 2,44]; 0,453
VX12-809-104	187	10 (5,3)	186	17 (9,1)	0,59 [0,28; 1,24]; 0,164
Gesamt ^c					0,92 [0,56; 1,50]; 0,738
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					- ^e
Abbruch wegen UEs ^b					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo					
VX14-661-106 ^f	251	k. A.	258	8 (3,1)	0,77 [0,27; 2,19]; 0,625
Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo					
VX12-809-103 ^f	182	6 (3,3)	184	4 (2,2)	1,52 [0,44; 5,28]; 0,513
VX12-809-104 ^f	187	k. A.	186	2 (1,1)	k. A.
Gesamt ^c					2,38 [0,84; 6,78]; 0,083
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					- ^g

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Ivacaftor + Tezacaftor/ Ivacaftor ^a bzw. Lumacaftor/Ivacaftor ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie b. ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ c. Modell mit festem Effekt d. indirekter Vergleich nach Bucher [5] e. Keine Darstellung des Effektschätzers, da auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt und die Effektschätzung für diesen Endpunkt dadurch nicht ausreichend ergebnissicher ist. Es wird kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet. f. Der pU bereitet die Anzahl Patientinnen und Patienten mit Abbruch wegen UE ohne Abbruch wegen pulmonaler Exazerbationen (PT) nicht auf. In der Tabelle werden Anzahlen zu Patientinnen und Patienten mit Abbruch wegen UE dargestellt, wenn aus den vorliegenden Unterlagen hervorgeht, dass keine Patientin oder Patient mit dem PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose dokumentiert wurde. g. Keine verwertbaren Daten. Es fehlen Angaben zur Patienten mit Abbruch wegen UEs ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose in 2 Studien, Angaben des Effektschätzers für 1 der Studien zur Vergleichsintervention sowie Angaben zur Prüfung der Homogenität der Studien zur Vergleichsintervention. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt ein hohes Verzerrungspotenzial in allen 3 Studien des indirekten Vergleichs vor (siehe Abschnitt 2.1). Da für diesen Endpunkt somit auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit gleichzeitig endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt, ist eine Effektschätzung für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher. Für den Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergänzend ist für den Endpunkt SUEs im Anhang A der vom pU vorgelegte Effektschätzer aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor mit Lumacaftor/Ivacaftor dargestellt.

Abbruch wegen UEs

Die vom pU nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ohne Berücksichtigung des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose sind nicht

verwertbar. Der pU liefert unvollständige Daten. So fehlen Angaben zur Anzahl der Patienten mit Abbruch wegen UEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose). Zudem fehlen der Effektschätzer auf Studienebene für die Studie VX12-809-104 (Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo) und Angaben zur Heterogenität für den gepoolten Effektschätzer aus beiden Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo. Aufgrund dieser fehlenden Angaben lässt sich die Homogenitätsprüfung, eine Voraussetzung zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs, nicht überprüfen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergänzend ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs im Anhang A der vom pU vorgelegte Effektschätzer aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor mit Lumacaftor/Ivacaftor dargestellt.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ivacaftor im Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor aus der Dossierbewertung A19-70 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-70 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-70 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 844). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-70_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.08.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/481/#dossier>.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 844: Ivacaftor (zystische Fibrose); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-70. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/481/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): zusätzliche Analysen im Rahmen der Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2019.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Anhang A – Ergebnisse zu SUEs und Abbruch wegen UEs aus dem indirekten Vergleich

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Ivacaftor + Tezacaftor/ Ivacaftor ^a bzw. Lumacaftor/Ivacaftor ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs ^b					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo					
VX14-661-106	251	14 (5,6)	258	26 (10,1)	0,55 [0,30; 1,04]; 0,064
Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo					
VX12-809-103	182	19 (10,4)	184	15 (8,2)	1,28 [0,67; 2,44]; 0,453
VX12-809-104	187	10 (5,3)	186	17 (9,1)	0,59 [0,28; 1,24]; 0,164
Gesamt ^c					0,92 [0,56; 1,50]; 0,738
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren (ergänzende Darstellung, nicht interpretierbar)^d:					0,60 [0,27; 1,33]; k. A.
Abbruch wegen UEs ^b					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo					
VX14-661-106 ^e	251	k. A.	258	8 (3,1)	0,77 [0,27; 2,19]; 0,625
Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo					
VX12-809-103 ^e	182	6 (3,3)	184	4 (2,2)	1,52 [0,44; 5,28]; 0,513
VX12-809-104 ^e	187	k. A.	186	2 (1,1)	k. A.
Gesamt ^c					2,38 [0,84; 6,78]; 0,083
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren (ergänzende Darstellung, nicht interpretierbar)^d:					0,33 [0,08; 1,36]; k. A.
a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.					
b. ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“					
c. Modell mit festem Effekt					
d. indirekter Vergleich nach Bucher [5]					
e. Der pU bereitet die Anzahl Patientinnen und Patienten mit Abbruch wegen UE ohne Abbruch wegen pulmonaler Exazerbationen (PT) nicht auf. In der Tabelle werden Anzahlen zu Patientinnen und Patienten mit Abbruch wegen UE dargestellt, wenn aus den vorliegenden Unterlagen hervorgeht, dass keine Patientin oder Patient mit dem PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose dokumentiert wurde.					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang B – SUEs der Studien VX12-809-103, VX12-809-104 und VX14-661-106

Tabelle 4: SUEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX12-809-103) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/ Ivacaftor ^b N = 182	Placebo N = 184 ^b
Gesamtrate SUEs	33 (18,1)	49 (26,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (10,4)	44 (23,9)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	17 (9,3)	41 (22,3)
Grippe	0 (0)	1 (0,5)
Tracheobronchitis	1 (0,5)	1 (0,5)
Niereninfektion	1 (0,5)	0 (0)
Harnwegsinfektionen	1 (0,5)	0 (0)
Appendizitis	0 (0)	1 (0,5)
Bronchopneumonie	0 (0)	1 (0,5)
Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion	0 (0)	1 (0,5)
Lungeninfektion	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (4,4)	2 (1,1)
Haemoptoe	5 (2,7)	2 (1,1)
Husten	1 (0,5)	0 (0)
Lungenerkrankung	1 (0,5)	0 (0)
Pneumomediastinum	1 (0,5)	0 (0)
Pneumothorax	1 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinale Erkrankungen	4 (2,2)	3 (1,6)
Distales intestinales Obstruktionssyndrom	2 (1,1)	2 (1,1)
Obstipation	1 (0,5)	1 (0,5)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	2 (1,1)	1 (0,5)
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,5)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5)	0 (0)
Haematom nach einem Eingriff	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 4: SUEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX12-809-103) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/ Ivacaftor ^b N = 182	Placebo N = 184 ^b
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	2 (1,1)
Seminom	1 (0,5)	0 (0)
Kolonkrebs mit Metastasen	0 (0)	1 (0,5)
Nierenkrebs	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	0 (0)
Epilepsie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	0 (0)
Nephrolithiasis	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,5)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,5)
Diabetes mellitus ungenuegend eingestellt	0 (0)	1 (0,5)
Gefaesserkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
tiefe Beinvenenthrombose	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 5: SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX12-809-104) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/ Ivacaftor ^b N = 187	Placebo N = 186 ^b
Gesamtrate SUEs	31 (16,6)	57 (30,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (13,9)	50 (26,9)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	24 (12,8)	48 (25,8)
Bronchopneumonie	1 (0,5)	0 (0)
Bronchitis	0 (0)	2 (1,1)
virale Gastroenteritis	1 (0,5)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,5)	0 (0)
Grippe	0 (0)	1 (0,5)
Viraemie	0 (0)	1 (0,5)
Virusinfektion	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,5)
Haemoptoe	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	4 (2,1)	0 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	2 (1,1)	0 (0)
Leberfunktionstest anomal	1 (0,5)	0 (0)
Test auf Bakterien positiv	1 (0,5)	0 (0)
Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle	1 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (0,5)	5 (2,7)
Obstipation	0 (0)	1 (0,5)
Ileus	1 (0,5)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,5)
Distales intestinales Obstruktionssyndrom	0 (0)	3 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,1)	0 (0)
Konvulsion	1 (0,5)	0 (0)
hepatische Enzephalopathie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	3 (1,6)
Nephrolithiasis	0 (0)	2 (1,1)
Proteinurie	0 (0)	1 (0,5)
Nierenversagen akut	0 (0)	1 (0,5)
Gefaesserkrankungen	0 (0)	2 (1,1)
Thrombose der vena axillaris	0 (0)	1 (0,5)
tiefe Beinvenenthrombose	0 (0)	1 (0,5)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Arthralgie	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 5: SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX12-809-104) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/ Ivacaftor ^b N = 187	Placebo N = 186 ^b
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	2 (1,1)
Suizidgedanken	0 (0)	1 (0,5)
Suizidversuch	0 (0)	1 (0,5)
<p>a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 6: SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX14-661-106) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^b N = 251	Placebo ^b N = 258
Gesamtrate SUEs		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (10)	36 (14,0)
Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	23 (9,2)	32 (12,4)
Pneumonie	2 (0,8)	1 (0,4)
Clostridium difficile-Kolitis	1 (0,4)	0 (0)
Lungneabszess	1 (0,4)	0 (0)
Virusinfektion der Atemwege	1 (0,4)	0 (0)
Akarodermatitis	0 (0)	1 (0,4)
Bronchitis	0 (0)	1 (0,4)
allergische bronchopulmonale Aspergillose	0 (0)	1 (0,4)
virale Gastroenteritis	0 (0)	1 (0,4)
Grippe	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,2)	1 (0,4)
benigne intrakranielle Hypertonie	1 (0,4)	0 (0)
generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	1 (0,4)	0 (0)
Migraene	1 (0,4)	0 (0)
Kopfschmerz	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,2)	5 (1,9)
Haemoptoe	3 (1,2)	3 (1,2)
Husten	0 (0)	1 (0,4)
Zyste der Nebennasenhöhle	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	6 (2,3)
Leistenbruch	1 (0,4)	0 (0)
Zöliakie	0 (0)	1 (0,4)
Obstipation	0 (0)	2 (0,8)
Faekulom	0 (0)	1 (0,4)
Magengeschwuer	0 (0)	1 (0,4)
Gastritis	0 (0)	1 (0,4)
Pankreatitis akut	0 (0)	1 (0,4)
Untersuchungen	1 (0,4)	4 (1,6)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,4)	1 (0,4)
Glukose im Blut anomal	0 (0)	1 (0,4)
Elektrokardiogramm ST-Streckenhebung	0 (0)	1 (0,4)
Lungenfunktion erniedrigt	0 (0)	1 (0,4)

Tabelle 6: SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (Studie VX14-661-106) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^b N = 251	Placebo ^b N = 258
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (0,4)
haemolytische Anaemie	0 (0)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (0,8)
Brustkorbbeschwerden	0 (0)	1 (0,4)
Ermuedung	0 (0)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	2 (0,8)
Alkoholvergiftung	0 (0)	1 (0,4)
Toxizitaet gegenueber verschiedenen Agenzien	0 (0)	1 (0,4)
Handgelenksfraktur	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (0,8)
akute Nierenschaedigung	0 (0)	2 (0,8)
<p>a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		