Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 G

Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **6**
Abbildungsverzeichnis ... **15**
Abkürzungsverzeichnis ... **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 22
4.2 Methodik ... 45
4.2.1 Fragestellung ... 45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 48
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 58
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 84
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 85
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 96
4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl Todesfälle über 24 Wochen – RCT ... 97
4.3.1.3.2 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen – RCT ... 102

4.3.1.3.3 Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen – RCT ... 105
4.3.1.3.4 Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen – RCT ... 108
4.3.1.3.5 Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen – RCT ... 111
4.3.1.3.6 Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 114
4.3.1.3.7 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen – RCT ... 117
4.3.1.3.8 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen – RCT ... 120
4.3.1.3.9 Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen – RCT ... 124
4.3.1.3.10 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 24 Wochen – RCT ... 126
4.3.1.3.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 24 Wochen – RCT 130
4.3.1.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen – RCT ... 140
4.3.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen – RCT ... 142
4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 24 Wochen – RCT ... 144
4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 24 Wochen – RCT ... 147
4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen – RCT ... 150
4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 24 Wochen – RCT ... 152
4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen – RCT ... 154
4.3.1.3.19 Subgruppenanalysen – RCT ... 170
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 173
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 173
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 173
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 173
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 174
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 174
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 174
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 176
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 177
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 177
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 177
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 177
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 178

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 178
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 179
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 179
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 180
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 180
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 180
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 181
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 181
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... 181
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 181
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 182
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 183
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 192
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 193
4.3.2.3.3.1 Mortalität: Anzahl Todesfälle über 104 Wochen – weitere Untersuchungen 194
4.3.2.3.3.2 Mortalität: Anzahl Todesfälle über 36 Monate – weitere Untersuchungen 195
4.3.2.3.3.3 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen..... 196
4.3.2.3.3.4 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate – weitere Untersuchungen 200
4.3.2.3.3.5 Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen..... 203
4.3.2.3.3.6 Morbidität: Responderanalyse der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 48 Wochen – weitere Untersuchungen..... 205
4.3.2.3.3.7 Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 104 Wochen – weitere Untersuchungen 206
4.3.2.3.3.8 Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 36 Monate – weitere Untersuchungen 208
4.3.2.3.3.9 Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen 210
4.3.2.3.3.10 Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 36 Monaten – weitere Untersuchungen 212
4.3.2.3.3.11 Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen..... 216
4.3.2.3.3.12 Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 36 Monaten – weitere Untersuchungen 217
4.3.2.3.3.13 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen..... 220

4.3.2.3.3.14 Morbidität: Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen über 36 Monate ... 225
4.3.2.3.3.15 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 234
4.3.2.3.3.16 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 237
4.3.2.3.3.17 Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen – weitere Untersuchungen ... 240
4.3.2.3.3.18 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 241
4.3.2.3.3.19 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 244
4.3.2.3.3.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 254
4.3.2.3.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 255
4.3.2.3.3.22 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 257
4.3.2.3.3.23 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 258
4.3.2.3.3.24 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 260
4.3.2.3.3.25 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 104 Wochen – weitere Untersuchungen ... 261
4.3.2.3.3.26 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 262
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 263
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 264
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 264
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 264
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 282
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 282
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 282
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 282
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 283
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 283
4.6 Referenzliste ... 288
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 299

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 303
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 305
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 306
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien 360
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 392

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT 25
Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse im Anwendungsgebiet der Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt 32
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 44
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT 49
Tabelle 4-5: Dargestellte Patientencharakteristika 59
Tabelle 4-6: Operationalisierungen des $FEV_{1\%}$ 62
Tabelle 4-7: Operationalisierungen der Wachstumsparameter (BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) 64
Tabelle 4-8: Operationalisierungen der pulmonalen Exazerbation 65
Tabelle 4-9: Operationalisierungen des CFQ-R 70
Tabelle 4-10: Klassifizierung der Schwere der UE 71
Tabelle 4-11: Klassifizierung für den kausalen Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation 72
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VX11-770-110 (relevante Teilpopulation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer der maßgeblichen Endpunkte in Studie VX11-770-110 (relevante Teilpopulation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-21: Vor- und Begleittherapien in Studie VX11-770-110 (relevante Teilpopulation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 24 Wochen“ ... 100

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ ... 102

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ ... 105

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ ... 108

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“ ... 111

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ ... 114

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 116

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen“ 117

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“..... 120

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 121

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“..... 124

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 24 Wochen“ 126

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 24 Wochen“ (Domäne: „gastrointestinale Symptome“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 128

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 24 Wochen“..... 130

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 131

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 132

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ 140

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen“ 142

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 24 Wochen“ 144

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 24 Wochen“ 147

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen“ 150

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 24 Wochen“ 152

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-75: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ 154

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ (schwere UE, Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ (unterteilt nach Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-81: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 172

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 172

Tabelle 4-83: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 174

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 175

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 175

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 175

Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 176

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 178

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 178

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 178

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 179

Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-95: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-96: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VX12-770-112 (relevante Teilpopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VX15-770-122 (relevante Teilpopulationen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-100: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-102: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 194

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 195

Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen 195

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen 196

Tabelle 4-106: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 196

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 198

Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen 200

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen 201

Tabelle 4-110: Operationalisierung von „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 203

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 204

Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalyse der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 48 Wochen“ – weitere Untersuchungen 205

Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Morbidität: Responderanalyse der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 48 Wochen“ – weitere Untersuchungen 205
Tabelle 4-114: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 206
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 207
Tabelle 4-116: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen 208
Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen 209
Tabelle 4-118: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 210
Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 212
Tabelle 4-120: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 36 Monaten“ – weitere Untersuchungen 212
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 36 Monaten“ – weitere Untersuchungen 213
Tabelle 4-122: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 216
Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 217
Tabelle 4-124: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 36 Monaten“ – weitere Untersuchungen 217
Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 36 Monaten“ – weitere Untersuchungen 219
Tabelle 4-126: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 220
Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 221
Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen 225
Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen 226
Tabelle 4-130: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 234
Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 235

Tabelle 4-132: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen..... 237

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 238

Tabelle 4-134: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ – weitere Untersuchungen... 240

Tabelle 4-135: Ergebnisse für „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ – weitere Untersuchungen..... 241

Tabelle 4-136: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 241

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 104 Wochen“ (Domäne: „gastrointestinale Symptome“) – weitere Untersuchungen 242

Tabelle 4-138: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 244

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 245

Tabelle 4-140: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 254

Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 255

Tabelle 4-142: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 255

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 256

Tabelle 4-144: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 257

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 258

Tabelle 4-146: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen..... 258

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set 259

Tabelle 4-148: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen.. 260

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 261

Tabelle 4-150: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 261

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen 262

Tabelle 4-152: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Tabelle 4-153: Übersicht der Studienergebnisse im Anwendungsgebiet der Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt 270

Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 282

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-110 361

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-770-112 378

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-770-122 387

Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-110 393

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-770-112 402

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-770-122 411

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX11-770-110 für die Erwachsenen 31

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel) 82

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Abbildung 4-4: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS) 123

Abbildung 4-5: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)..... 129

Abbildung 4-6: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)..... 134

Abbildung 4-7: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS) 135

Abbildung 4-8: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Soziale Einschränkungen“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)..... 136

Abbildung 4-9: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS) 137

Abbildung 4-10: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS) 138

Abbildung 4-11: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS) 139

Abbildung 4-12: Verlaufsdarstellung der absoluten Veränderung Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)..... 199

Abbildung 4-13: Verlaufsdarstellung der absoluten Veränderung Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate – weitere Untersuchungen (VX15-770-122 – relevante Teilpopulation: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre)..... 202

Abbildung 4-14: Anteil der Patienten mit jeglichen pulmonalen Exazerbationen und eine Hospitalisierung erfordernden pulmonalen Exazerbationen vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen)..... 215

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 222

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 223

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten eine Hospitalisierung erfordernden pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 224

Abbildung 4-18: Anteil der Patienten mit Erkrankung der Nasennebenhöhlen vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen) ... 231

Abbildung 4-19: Anteil der Patienten mit pulmonalen Komplikationen vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen) ... 231

Abbildung 4-20: Anteil der Patienten mit distalem intestinalem Obstruktionssyndrom vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen) ... 232

Abbildung 4-21: Anteil der Patienten mit hepatobiliären Komplikationen vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen) ... 232

Abbildung 4-22: Anteil der Patienten mit Pankreatitis vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen) ... 233

Abbildung 4-23: Anteil der Patienten mit CF-assoziiertem Diabetes mellitus vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen) ... 233

Abbildung 4-24: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 236

Abbildung 4-25: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 239

Abbildung 4-26: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 243

Abbildung 4-27: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 248

Abbildung 4-28: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 249

Abbildung 4-29: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Soziale Einschränkungen“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 250

Abbildung 4-30: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) ... 251

Abbildung 4-31: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) 252

Abbildung 4-32: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS) 253

Abbildung 4-33: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX11-770-110 für die Erwachsenen 269

Abbildung 4-34: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahren 285

Abbildung 4-35: Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_{1\%}$ 286

Abbildung 4-36 (Anhang): Patientenfluss in Studie VX11-770-110 377

Abbildung 4-37 (Anhang): Patientenfluss in Studie VX12-770-112 386

Abbildung 4-38 (Anhang): Patientenfluss in Studie VX15-770-122 (Ivacaftor-Kohorte) 391

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BE	Belgien
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFRD	CF-assoziierter Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis related Diabetes)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronische obstruktive Lungenkrankheit (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FEV_1	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)

Abkürzung	Bedeutung
$FEV_{1\%}$	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FR	Frankreich
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesauschuss
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVA	Ivacaftor
k. A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LS	Least Squares
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
PLA	Placebo
PT	Preferred Term nach MedDRA
q12h	Zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden

Abkürzung	**Bedeutung**
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Absolute Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

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 im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet G von Ivacaftor (Kalydeco®) stellt eine Indikationserweiterung der bisherigen Anwendungsgebiete A bis F dar. Es umfasst Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose, CF) ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen vorliegt.

Die Firma Vertex stellt die relevante Evidenz zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung zum Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) aus diesen Ergebnissen. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Ziel dieser Nutzenbewertung ist es, den Zusatznutzen von Ivacaftor zur Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) zu bewerten. Die Bewertung erfolgt auf Basis der maßgeblichen Studien im Anwendungsgebiet unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den Studien operationalisiert wurden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt relevante Evidenz aus drei verschiedenen Studien vor, die auch die Grundlage für das Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bildeten. Innerhalb des klinischen Studienprogramms sind in Form von Zusatzanalysen der Studie VX11-770-110 für insgesamt 19 Patienten im Alter < 18 Jahren Ergebnisse aus der einzig relevanten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) im Anwendungsgebiet verfügbar. Diese Ergebnisse werden erweitert durch Daten der Rollover-Studie VX12-770-112, in der die Patienten aus der RCT über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Ivacaftor behandelt wurden. Außerdem steht im Anwendungsgebiet ergänzend Evidenz aus dem Versorgungsalltag in Form der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 zur Verfügung, in der mit 172 Patienten im Alter < 18 Jahren ein sehr großes CF-Patientenkollektiv mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen über 3 Jahre nach der Einstellung auf Ivacaftor verfolgt wurde.

Patientenpopulationen

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur:

- Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [1].

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur:

- Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [2].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden an CF erkrankte Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren, die eine R117H-CFTR-Mutation aufweisen, betrachtet.

Interventionen und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Anwendung von Ivacaftor in Form von Granulat (25 mg, 50 mg oder 75 mg) und als Filmtabletten (150 mg).

Das Granulat wird bei Patienten im Alter ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht von 5 bis weniger als 25 kg angewendet. Die Filmtabletten werden bei Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg angewendet. Die Dosierung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet stimmt mit der Dosierung von Ivacaftor bei allen anderen zugelassenen Genotypen überein. Demgemäß wird Ivacaftor zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden (q12h) verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg (50 mg Tagesgesamtdosis) für Patienten mit einem Körpergewicht von 5 bis < 7 kg, 50 mg (100 mg Tagesgesamtdosis) für Patienten mit einem Körpergewicht von 7 bis < 14 kg, 75 mg (150 mg Tagesgesamtdosis) für Patienten mit einem Körpergewicht von 14 bis < 25 kg und 150 mg (300 mg Tagesgesamtdosis) für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg.

Ivacaftor-Filmtabletten sind im Ganzen zu schlucken und werden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen. Ivacaftor-Granulat wird mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.

Als Vergleichstherapie wird BSC berücksichtigt. Bislang bestehen keine weiteren Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [3, 4] und Tezacaftor/Ivacaftor [5] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch bei Vorliegen einer R117H-Mutation bzw. in der vorliegenden Altersgruppe nicht zugelassen.

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen im Sinne einer 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. Aus diesem Grund und aufgrund der Tatsache, dass der G-BA in ähnlichen Fallkonstellationen im Anwendungsgebiet der CF ebenfalls BSC als zVT festgelegt hat, wird auch im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

Endpunkte

Folgende Endpunkte, die in den maßgeblichen Studien erhoben wurden, werden für die Nutzenbewertung als relevant betrachtet.

Mortalität

- Anzahl Todesfälle
- Surrogatparameter: absolute Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, $FEV_{1\%}$)
  (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

Morbidität

- Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)
- Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)
- Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores
- Veränderung des Körpergewicht z-Scores
- Veränderung des Körpergröße z-Scores
- Pulmonale Exazerbationen (insgesamt, mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig, Hospitalisierung erfordernd):
  - Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl pulmonaler Exazerbationen
- Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen[1]
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß
- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik (gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme[2])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität[2], soziale Einschränkungen, Rollenfunktion[2], Körperbild, Essstörungen, subjektive Gesundheitseinschätzung[2], Therapiebelastung)

Sicherheit/Verträglichkeit

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden UE **(**SUE)

---

[1] Erkrankung der Nasennebenhöhlen, pulmonale Komplikationen, distales intestinales Obstruktionssyndrom, hepatobiliäre Komplikationen, Pankreatitis, CF-assoziierter Diabetes mellitus
[2] Diese Domäne ist nur in der CFQ-R-Version für „Jugendliche und Erwachsene“ (ab 14 Jahre) enthalten.

- Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad
- Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Studientypen

Für die Nutzenbewertung wird die einzige relevante RCT im Anwendungsgebiet (VX11-770-110) einbezogen.

Ergänzend werden außerdem zwei weitere Studien berücksichtigt, auf die sich auch die EMA im Zulassungsverfahren stützte. Hierbei handelt es sich um eine der RCT nachgelagerte Rollover-Studie (VX12-770-112) sowie eine registerbasierte Beobachtungsstudie, aus der Evidenz aus dem Versorgungsalltag zu einem sehr großen Patientenkollektiv über mehrere Jahre nach der Einstellung auf Ivacaftor vorliegt (VX15-770-122).

Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche (in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Clinical Trials [Cochrane]) sowie eine Suche in den einschlägigen Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU-Clinical Trials Register [EU-CTR] und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [ICTRP]) durchgeführt, um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor zu identifizieren. Für Studien, die bereits anderweitig identifiziert worden waren, wurde zusätzlich auch im Clinical Data Suchportal der EMA, im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA) nach Einträgen mit Ergebnisberichten gesucht. Darüber hinaus wurden alle von Vertex im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien einbezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Berücksichtigung identifizierter Studien wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt.

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

Kriterium	Einschluss	E	Ausschluss	A
Patientenpopulation	Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 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 mindestens 18 Jahre alt sind, oder Personen ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor als Monotherapie gemäß Fachinformation	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2

Kriterium	Einschluss	E	Ausschluss	A
Vergleichstherapie	BSC bei CF	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • 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
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundär-publikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

a: Im Rahmen der Recherchen wurden auch Studien berücksichtigt, die laufend waren und/oder für die Ergebnisse vorlagen.
b: Die identifizierte Studie VX11-770-110 wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimanalyse gestoppt, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [6].
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die zusätzlich dargestellte Rollover-Studie VX12-770-112 sowie die registerbasierte Beobachtungsstudie VX15-770-122, auf die sich auch die EMA in ihrem Zulassungsverfahren stützte, wurden nicht anhand der dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Dennoch werden diese Studien für die Nutzenbewertung im Sinne ergänzender Evidenz als relevant betrachtet.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse beruht auf der methodischen Qualität und den maßgeblichen Designaspekten der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung der vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung der Verzerrung auf Studien- und auf Endpunktebene (Anhang 4-F). Darüber hinaus werden die Studien nach den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben, wobei der Patientenfluss jeweils anhand eines Flow-Charts dargestellt wird (Anhang 4-E).

Die Analysen der RCT VX11-770-110 erfolgen bei stetigen Endpunkten per Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) zur Betrachtung der mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert über alle Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase. Als Effektmaß wird jeweils Hedges' g, berechnet aus dem Least-Squares-Schätzer der Mittelwert-differenz, herangezogen. Für dichotome Endpunkte (bzw. Responderanalysen) wird der jeweils betreffende Anteil der Patienten pro Studienarm dargestellt. Der Behandlungseffekt wird

mittels relativem Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absoluter Risikodifferenz (RD) quantifiziert. Für die beiden nicht randomisierten Studien (VX12-770-112 und VX15-770-122) erfolgt eine rein deskriptive Analyse.

Von Subgruppenanalysen wird vor dem Hintergrund der unzureichenden Stichprobengröße in Studie VX11-770-110 (N = 10 im Ivacaftor-Arm und N = 9 im Placebo-Arm) bzw. mangels der Möglichkeit, in den beiden nicht randomisierten Studien Effektmodifikationen zu identifizieren, abgesehen. In Anbetracht fehlender Voraussetzungen für eine sinnvolle Meta-Analyse der Studien erfolgt zudem keine entsprechende Synthese der Ergebnisse.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie VX11-770-110 abgeleitet, die in Abschnitt 4.3.1.3 umfassend dargestellt wird. Ergänzend werden außerdem die Ergebnisse der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 sowie der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 im Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich präsentiert. Alle drei Studien bildeten für das Zulassungsverfahren der EMA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [7]. Insbesondere waren im Zulassungsprozess die Ergebnisse der genannten Beobachtungsstudie VX15-770-122 ausschlaggebend, die im Vergleich zum Erstzulassungsantrag von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H-Mutation zusätzlich vorgelegt werden konnten.[3] Außerdem wurde nun auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung der Biomarker Schweißchlorid von der EMA für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen – das war im Rahmen der initialen Zulassung noch nicht der Fall; bei den Erwachsenen hatte man ebenfalls eine signifikante Verringerung des Schweißchlorids gesehen. Die EMA sieht nun in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor auch für die Altersgruppe der (Klein-)Kinder. Rapide und nachhaltige Verminderungen der Chloridkonzentration im Schweiß konnten mit Ivacaftor über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten mit einer R117H-Mutation

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit R117H-Mutation, wird im Folgenden außerdem die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der zulassungsbegründenden RCT (VX11-770-110) von erwachsenen CF-Patienten mit der gleichen Mutation wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert. Das Anwendungsgebiet *Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt* hat bereits mehrfach eine Nutzenbewertung durchlaufen (Anwendungsgebiet D, Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200

[3] Die Erstzulassung von Ivacaftor im Anwendungsgebiet der CF bei Vorliegen einer R117H-Mutation im CFTR-Gen erfolgte 2015 für erwachsene Patienten ab 18 Jahren.

und 2019-09-01-D-480) [8, 9], wobei vom G-BA jüngst ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt wurde [10].

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA [11] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert [12].

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz aus Anwendungsgebiet D (*Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt*) auf die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (*Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt*).

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

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

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit der Zusatznutzen für die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet mithilfe eines Evidenztransfers eingeschätzt werden kann.

Ivacaftor wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersstufen mit der gleichen Mutation

Die Kinder der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes haben die gleiche krankheitsverursachende R117H-Mutation im CFTR-Gen wie die Populationen der Erwachsenen im Anwendungsgebiet D. Die Populationen unterscheiden sich also lediglich hinsichtlich ihres Alters: Das vorliegende Anwendungsgebiet G umfasst Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren, das Anwendungsgebiet D Patienten ab einem Alter von 18 Jahren.

Im Rahmen eines pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körpergewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor gefunden und die Darreichungsform optimiert. Es konnte gezeigt werden, dass damit vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 18 Jahren erreicht werden [13, 14]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet D gezeigt werden konnten.

Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist.

Der natürliche Verlauf der CF ist in Patienten mit der gleichen Mutation vergleichbar

Die CF ist eine genetisch bedingte, chronisch progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen Schäden und der Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp [15]. Die Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes G haben die gleiche krankheitsverursachende R117H-Mutation wie die Erwachsenenpopulation des Anwendungsgebietes D [16]. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters.

Innerhalb dieser Populationen mit mindestens einer R117H-Mutation auf einem Allel ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können.

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter [17, 18]. Bei jungen Patienten (insbesondere Säuglingen und Kindern) wie im vorliegenden Anwendungsgebiet G ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten des Anwendungsgebietes D [16]. Organstörungen sind noch nicht so stark ausgeprägt, werden aber im weiteren Verlauf ebenso irreversibel. In frühen Stadien werden pulmonale Exazerbationen (die schwere Einschränkungen des Gesundheitszustandes bedeuten) seltener beobachtet und Lungenfunktionseinbußen sind mit herkömmlicher Spirometrie kaum sicher zu erfassen [17, 18]. Auch wenn die Erkrankung bei Patienten mit einer R117H-Mutation, bei der die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben ist, im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen und Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint und dadurch die Illusion einer milderen Erkrankung erweckt wird [19], lassen sich bereits bei Diagnose im Kindesalter CF-typische Symptome wie erhöhte Chloridwerte im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion, ein schlechterer Ernährungsstatus, eine Pankreasinsuffizienz und eine Besiedlung mit Pseudomonas aeruginosa feststellen [20]. Mit zunehmendem Alter der Patienten mit einer R117H-Mutation ist eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels Forciertem Einsekundenvolumen, FEV_1) [21-23] bis hin zu ähnlich dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion, wie bei Patienten, die für die schwerwiegende F508del-Mutation homozygot sind, zu verzeichnen. Obwohl die meisten Patienten mit einer R117H-Mutation zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, besitzen diese jedoch ein erhöhtes Risiko, eine Pankreasinsuffizienz sowie außerdem eine Infertilität im weiteren Verlauf zu entwickeln [19]. Auch erfahren Patienten mit einer R117H-Mutation eine erhebliche Krankheitslast [24]. Vor allem im jungen Erwachsenenalter wird diese wahrgenommen durch den für die Erkrankung typischen Lungenfunktionsverlust und einem damit einhergehenden

Lebensqualitätsverlust, sowie aufgrund der zunehmenden Belastung durch pulmonale Exazerbationen und der multisystemischen Manifestationen der CF [24].

In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und somit die Sekundärprävention bei jungen CF-Patienten ist. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [25-28]. Den womöglich „stillen Jahren“ der CF kommt dadurch besondere Bedeutung zu [29]. Lebensverkürzende Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere an Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [17, 18, 30]. Daraus ergeben sich Leitlinienempfehlungen zum frühen Therapiebeginn bei CF mit CFTR-Modulatoren [30, 31]. So empfiehlt auch die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Behandlung mit Ivacaftor bereits bei Kleinkindern ab 12 Monaten mit Gating-Mutationen [32]. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung hält der G-BA für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF fest, dass „das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist […]“ [25]. Für Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist eine frühzeitige, kausale Therapie mittels CFTR-Modulatoren laut G-BA ebenso angezeigt [33].

Ein möglichst früher Therapiebeginn setzt eine möglichst frühe Diagnose der CF voraus. In diesem Zusammenhang ist die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland seit dem 01. September 2016 hervorzuheben [34]. Gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor wird dies zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung mit sich bringen. Damit kann eine Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über einen langen Zeitraum erzielt werden.

In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben [35-39].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der ist aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben. Der Krankheitsverlauf an sich ist bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation vergleichbar und das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist damit erfüllt. Auch für Patienten mit einer R117H-Mutation ist der frühestmögliche kausale Behandlungsbeginn mit Ivacaftor anzustreben, um einen größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten zu erzielen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor ist bei CF-Patienten mit R117H-Mutation unterschiedlicher Altersgruppen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren mit einer R117H-Mutation werden im vorliegenden Dossier anhand der Zulassungsstudie VX11-770-110 sowie der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 und der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 im Abschnitt 4.3.1.3 bzw. 4.3.2.3.3 ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von erwachsenen Patienten mit CF mit der gleichen Mutation sind separat in Modul 4 D des bereits bewerteten Dossiers für dieses Anwendungsgebiet dargestellt und beruhen ebenfalls auf der Studie VX11-770-110 [16]. Zur Übersicht findet sich die Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte durch den G-BA in der nachfolgenden Abbildung 4-1. Für die erwachsenen CF-Patienten mit einer R117H-Mutation hat der G-BA einen geringen Zusatznutzen der Therapie mit Ivacaftor beschieden [10].

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Atmungssystems-Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in der Gefühlslage und in der Vitalität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-1: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX11-770-110 für die Erwachsenen
Quelle: [10]

In Tabelle 4-2 findet sich eine Übersicht der Ergebnisse für (Klein-)Kinder aus der Studie VX11-770-110 sowie den ergänzend von der EMA berücksichtigten Studien VX12-770-112 und VX15-770-122. Im Folgenden werden die Ergebnisse der (Klein-)Kinder aus diesen drei Studien mit den Ergebnissen der Erwachsenen aus der Studie VX11-770-110 verglichen.

Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse im Anwendungsgebiet der Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Mortalität			
Anzahl Todesfälle	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	Anteil 0 %	Anteil (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 1,5 % | 0 %
Morbidität			
Veränderung des $FEV_{1\%}$ (absolute Veränderung[e])	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert −1,04 [−2,03; −0,04], 0,0416 *Responderanalyse*[f] RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 33,3 %)	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84 *Responderanalyse*[f] Anteil 33,3 %	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn / MW ± SD (6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: 1,13 ± 7,22 > 12 bis 24 Monate: 0,48 ± 9,06 > 24 bis 36 Monate: 1,01 ± 9,10 (Es liegt keine Responderanalyse vor.)
Veränderung des BMI z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert −0,34 [−1,27; 0,60], 0,4589	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn / MW ± SD (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: 0,11 ± 0,46 | −0,02 ± 0,41 > 12 bis 24 Monate: 0,07 ± 0,56 | −0,03 ± 0,47 > 24 bis 36 Monate: 0,05 ± 0,68 | 0,00 ± 0,57

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Veränderung des Körpergewicht z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,11 [−0,82; 1,03], 0,8126	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn — MW ± SD (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: 0,07 ± 0,30 | 0,02 ± 0,26 > 12 bis 24 Monate: 0,11 ± 0,45 | 0,04 ± 0,37 > 24 bis 36 Monate: 0,10 ± 0,57 | 0,06 ± 0,51
Veränderung des Körpergröße z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,95 [−0,03; 1,93], 0,0574	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn — MW ± SD (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: −0,01 ± 0,33 | 0,03 ± 0,15 > 12 bis 24 Monate: 0,07 ± 0,39 | 0,05 ± 0,26 > 24 bis 36 Monate: 0,04 ± 0,50 | 0,06 ± 0,36
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %) *Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* Anteil 6,7 % *Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* Anteil 6,7 %	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* Zeitabschnitte vor Therapiebeginn — Anteil (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 11,5 % | 10,9 % 24 bis > 12 Monate: 6,5 % | 9,5 % 12 bis > 0 Monate: 10,8 % | 10,1 % Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 4,6 % | 7,5 % > 12 bis 24 Monate: 8,6 % | 6,9 % > 24 bis 36 Monate: 9,8 % | 7,3 %

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
	Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	*Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen* Anteil 6,7 %	*Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* Zeitabschnitte vor Therapiebeginn — Anteil (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 11,5 % | 10,9 % 24 bis > 12 Monate: 6,5 % | 9,5 % 12 bis > 0 Monate: 10,8 % | 10,1 % Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 4,6 % | 7,5 % > 12 bis 24 Monate: 8,6 % | 6,9 % > 24 bis 36 Monate: 9,8 % | 7,3 %
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen	(Es sind keine pulmonalen Exazerbationen aufgetreten.)	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* Gesamtzahl (Ereignisrate) 4 (0,16 pro Patientenjahr) *Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* Gesamtzahl (Ereignisrate) 2 (0,08 pro Patientenjahr)	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* Zeitabschnitte vor Therapiebeginn — Gesamtzahl (MW pro Patient) (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 8 (0,15) | 13 (0,14) 24 bis > 12 Monate: 5 (0,08) | 10 (0,11) 12 bis > 0 Monate: 10 (0,15) | 13 (0,13) Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 5 (0,08) | 8 (0,07) > 12 bis 24 Monate: 7 (0,12) | 6 (0,07) > 24 bis 36 Monate: 7 (0,14) | 6 (0,07)

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
		Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen Gesamtzahl (Ereignisrate) 2 (0,08 pro Patientenjahr)	*Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* Zeitabschnitte vor Therapiebeginn — Gesamtzahl (MW pro Patient) (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 8 (0,15) | 12 (0,13) 24 bis > 12 Monate: 5 (0,08) | 10 (0,11) 12 bis > 0 Monate: 10 (0,15) | 12 (0,12) Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 5 (0,08) | 8 (0,07) > 12 bis 24 Monate: 7 (0,12) | 6 (0,07) > 24 bis 36 Monate: 7 (0,14) | 6 (0,07)
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	(Es sind keine pulmonalen Exazerbationen aufgetreten)	Median (Kaplan-Meier) Nicht erreicht	(Endpunkt nicht erhoben)
Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen	(Endpunkt nicht erhoben)	(Endpunkt nicht erhoben)	Die Häufigkeit der Komplikationen in der Beobachtungsphase entspricht der Erkrankung (siehe Details in Abschnitt 4.3.2.3.3.14)
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert −2,99 [−4,41; −1,56], 0,0004	MW ± SD Woche 24: −20,50 ± 15,13 Woche 48: −18,63 ± 18,38 Woche 104: −27,75 ± 16,87	(Endpunkt nicht erhoben)

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R	Hedges’ g [95 %-KI], p-Wert −0,51 [−1,51; 0,49], 0,2942 *Responderanalyse*[g] RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84 *Responderanalyse*[g] Anteil 46,7 %	(Endpunkt nicht erhoben)
Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik	Hedges’ g [95 %-KI], p-Wert 0,07 [−0,94; 1,09], 0,8784	MW ± SD Woche 24: −4,76 ± 28,81 Woche 48: −2,78 ± 22,29 Woche 104: 25,00 ± 50,00	(Endpunkt nicht erhoben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Details in Abschnitt 4.3.1.3.11)	Keine eindeutigen Verbesserungen oder Verschlechterungen während der Behandlungsphase (siehe Details in Abschnitt 4.3.2.3.3.19)	(Endpunkt nicht erhoben)
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE	RR [95 %-KI], p-Wert 0,80 [0,59; 1,09], 0,1582 (Anteil: 80,0 % vs. 100,0 %)	Anteil 100,0 %	(Endpunkt nicht erhoben)

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Anzahl der Patienten mit SUE	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 10,0 % vs. 0 %)	Anteil 6,7 %	
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 11,1 %)	Anteil 20 %	
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad	*Grad 1* RR [95 %-KI], p-Wert 0,45 [0,16; 1,29], 0,1374 (Anteil: 30,0 % vs. 66,7 %) *Grad 2* RR [95 %-KI], p-Wert 2,25 [0,57; 8,86], 0,2461 (Anteil: 50,0 % vs. 22,2 %) *Grad 3* RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 11,1 %) *Grad 4* RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	*Grad 1* Anteil 53,3 % *Grad 2* Anteil 26,7 % *Grad 3* Anteil 20,0 % *Grad 4* Anteil 0 %	

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	Anteil 6,7 %	
Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert 0,18 [0,03; 1,26], 0,0846 (Anteil: 10,0 % vs. 55,6 %)	Anteil 40,0 %	
Detaildarstellung nach SOC und PT	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Details in Abschnitt 4.3.1.3.18)	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	

a: In beiden Armen der Studie VX11-770-110 erhielten die Patienten zusätzlich zu Ivacaftor bzw. Placebo unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC.
b: Studie VX11-770-110, relevante Teilpopulation: N = 10 (IVA) bzw. N = 9 (PLA); bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde.
c: Studie VX12-770-112, relevante Teilpopulation: N = 15; bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde.
d: Laufende Studie VX15-770-122, relevante Teilpopulationen: N = 65 (Alter 2 bis < 6 Jahre) bzw. N = 107 (Alter 6 bis < 18 Jahre); bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde. Datenstand der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2018).
e: Zusätzlich ist die relative Veränderung des $FEV_{1\%}$ in Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 in Abschnitt 4.3.1.3.3 bzw. 4.3.2.3.3.5 dargestellt. Die Ergebnisse sind konsistent mit der absoluten Veränderung.
f: Durchschnittliche Verbesserung um 5 Prozentpunkte über 24 Wochen (Studie VX11-770-110) bzw. über 48 Wochen (Studie VX12-770-112).
g: Durchschnittliche Verbesserung um 4 Punkte über 24 Wochen (Studie VX11-770-110) bzw. über 48 Wochen (Studie VX12-770-112).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: Studienbericht der Studie VX11-770-110 [6]; Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]; Studienbericht der Studie VX12-770-112 [41]; Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]; zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]

Mortalität

Weder bei den Kindern noch bei den Erwachsenen gab es Todesfälle in der Studie VX11-770-110 oder der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112.

Morbidität

In Hinblick auf die Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) konnte bei den Kindern in der Studie VX11-770-110 keine Verbesserung der Lungenfunktion festgestellt werden. Vielmehr zeigte sich ein vermeintlicher Nachteil für Ivacaftor, der zwar eine statistische Signifikanz aufweist, aber aufgrund der geringen Effektgröße keine klinische Relevanz besitzt. Der scheinbare Unterschied zwischen den Studienarmen resultiert aus einem moderaten Rückgang des mittleren $FEV_{1\%}$ im Ivacaftor-Arm bei gleichzeitiger Verbesserung des mittleren $FEV_{1\%}$ im Placebo-Arm. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass insbesondere im Ivacaftor-Arm mit einem mittleren Ausgangswert von 96,50 % gegenüber 93,39 % im Placebo-Arm ein geringes Potenzial für eine Verbesserung bestand. Es ist daher davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt durch zufällige Schwankungen bzw. durch eine Regression zur Mitte bedingt ist. Die Rollover-Studie VX12-770-112 sowie die Beobachtungsstudie VX15-770-122 zeigen dagegen unter Ivacaftor eine anhaltende Verbesserung bzw. Stabilisierung der Lungenfunktion im hochnormalen Bereich über den Beobachtungszeitraum von 2 bzw. 3 Jahren (siehe Abbildung 4-12 und 4-13). Dies vor dem Hintergrund, dass mit zunehmendem Alter der Patienten mit R117H-Mutation ohne CFTR-Modulation eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion bis hin zu starken Einschränkungen zu beobachten ist [21-23]. Bei den erwachsenen CF-Patienten der Studie VX11-770-110 konnte unter Behandlung mit Ivacaftor im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion statistisch signifikant verbessert werden. Dabei ist auffällig, dass je jünger die Patienten sind, desto geringer sind die mittels herkömmlicher Spirometrie feststellbaren Lungenfunktionseinbußen – auch die Größe des Behandlungseffektes von Ivacaftor erscheint altersabhängig. Die Lungenfunktionseinbußen bei Kindern können mittels herkömmlicher Spirometrie oftmals noch nicht festgestellt werden, da zum einen eine zuverlässige Messung oft schwierig ist und zum anderen das FEV_1 erst bei größeren Lungenstruktureinbußen und zunehmender Obstruktion bei Patienten mit CF aussagekräftig ist [44, 45]. Trotzdem sind bei Kindern mit CF bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (z. B. MRT oder CT) erkennbar [46, 47] und die Ventilationshomogenität ist bereits beeinträchtigt [48]. Mit zunehmender Ventilationsinhomogenität steigt das Risiko für Entzündungsgeschehen und somit für pulmonale Exazerbationen, die wiederum ein wesentlicher Treiber für weitere Lungenfunktionseinbußen sind. Daher ist die anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion über 2 bzw. 3 Jahre in der Rollover-Studie VX12-770-112 bzw. der Beobachtungsstudie VX15-770-122 von hoher Relevanz für die junge Patientenpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes.

In Bezug auf die z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße zeigten sich in der Studie VX11-770-110 für die Kinder keine nennenswerten Verbesserungen. Bereits zu Beginn der Studie wiesen die Kinder ihrem Alter entsprechend in beiden Studienarmen im Durchschnitt einen normalen BMI bzw. ein normales Körpergewicht und eine normale

Körpergröße auf. Die Rollover-Studie VX12-770-112 sowie die Beobachtungsstudie VX15-770-122 zeigten ähnliche Ergebnisse für diese Morbiditätsparameter und unterstützen somit die Daten der Zulassungsstudie. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention eine Stabilisierung in der Körperstatur und -entwicklung erzielt wird, was auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beiträgt. Durch diese Verhinderung der Verschlechterung der CF kann ein wichtiges Therapieziel erreicht werden. So empfiehlt auch die S3-Leitlinie für Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren, dass hinsichtlich des Ernährungszustandes das Längen-Soll-Gewicht das 50. Perzentil nicht unterschreiten sollte [49]. Die Erwachsenen der Studie VX11-770-110 zeigten unter Ivacaftor keine relevante Veränderung im BMI, wobei diesbezüglich auch kein Unterschied zum Placebo-Arm bestand. Die z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße sind Parameter, die bei Kindern hilfreich sind, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen.

Im Verlauf von 24 Wochen traten bei den Kindern der Studie VX11-770-110 keine pulmonalen Exazerbationen oder schweren pulmonalen Exazerbationen, die eine Krankenhauseinweisung oder i.v. Antibiotikagabe erforderlich machten, auf. Dies setzte sich in der Rollover-Studie VX12-770-112 unter Ivacaftor fort, da hier über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nur bei einem Patienten pulmonale Exazerbationen verzeichnet wurden (insgesamt 4 pulmonale Exazerbationen, die alle sowohl eine Behandlung mit i.v. Antibiotika als auch eine Hospitalisierung erforderten). In der Beobachtungsstudie VX15-770-122 zeigte sich bei den pulmonalen Exazerbationen in den 3 Jahren nach Ivacaftor-Therapiebeginn im Vergleich zu den 3 Jahren davor ein positiver Trend (siehe Abbildung 4-14). Für die Erwachsenen der Studie VX11-770-110 ergab sich bei den pulmonalen Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied. Es konnten jedoch bei Hospitalisierungen und i.v. Antibiotikabehandlungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen jeweils numerische Vorteile für Ivacaftor hinsichtlich der Anzahl betroffener Patienten und der entsprechenden Ereignisrate beobachtet werden. Allgemein zeigen die Ergebnisse der Erwachsenen der Studie VX11-770-110 einen sehr viel höheren Anteil an Patienten mit pulmonalen Exazerbationen, da die Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit zunehmendem Alter bei CF-Patienten kontinuierlich ansteigt [50-53]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen Intervention im Kindesalter auch bei Patienten mit R117H-Mutation, um eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion zu vermeiden. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann in dieser Hinsicht das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“, das auch der G-BA als bedeutend einstuft, erreicht werden [54, 55].

Die Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt, und zeigt, dass Ivacaftor kausal wirkt. Der Parameter ist als Biomarker der CFTR-Funktion anerkannt und korreliert mit dem klinischen Phänotyp [56]. Im Zulassungsverfahren für das vorliegende Anwendungsgebiet G hat die EMA daher vor allem aufgrund der Verbesserung dieses Parameters den klinischen Nutzen von Ivacaftor in der Altersgruppe der Kinder anerkannt [7]. Hervorzuheben ist die in der Studie VX11-770-110 bei Kindern gezeigte, statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-

Konzentration durch die Ivacaftor-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung (adjustierte Mittelwertdifferenz von 27,88 mmol/l über 24 Wochen), die nach zweiwöchiger Behandlung bereits deutlich sichtbar ist [6]. Auch über die gesamte Beobachtungsdauer von 2 Jahren der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 konnte eine entsprechende Verbesserung beobachtet werden (siehe Abbildung 4-24). Bemerkenswert ist auch hier die schnelle Wirkung von Ivacaftor. Bedingt durch die Wash-Out-Phase nach Abschluss der VX11-770-110 Studie lag die mittlere Chloridkonzentration zu Beginn der Rollover-Studie im Bereich des anfänglichen Niveaus in Studie VX11-770-110. Bereits nach nur 2 Wochen Behandlung in der Studie VX12-770-112 wurde erneut die Senkung der Schweißchlorid-Konzentration in ähnlichem Ausmaß wie im Ivacaftor-Arm der Studie VX11-770-110 beobachtet. Die Ergebnisse der Studie VX12-770-112 verdeutlichen, dass der positive Effekt von Ivacaftor auf die Schweißchlorid-Konzentration auch über eine längere Behandlungsdauer stabil bleibt. Auch bei den erwachsenen Patienten der Studie VX11-770-110 wurde unter Ivacaftor eine entsprechend deutliche statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration nachgewiesen, die einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens entspricht. Die rapide und nachhaltige Senkung der Werte dieses Surrogatparameters über die verschiedenen Altersstufen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete G und D bei Patienten mit einer R117H-Mutation. Durch die frühe Intervention können Verbesserungen in der Chloridkonzentration im Schweiß erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zeigte sich bei den Kindern der Studie VX11-770-110 kein statistisch signifikanter Unterschied. In der einarmigen Rollover-Studie VX12-770-112 zeigte sich dagegen eine dauerhafte Verbesserung der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Dies wurde durch eine Responderanalyse bestätigt, die eine spürbare Verbesserung für die Patienten anzeigt. Dabei wurde eine in der Literatur bestätigte minimale klinisch relevante Differenz (MCID) verwendet [57]. Ebenso zeigte sich für die Erwachsenen der Studie VX11-770-110 für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Dieser Vorteil in der Symptomatik wurde vom G-BA als maßgebliche, patientenrelevante Veränderung bei der Feststellung des Zusatznutzens betrachtet [58]. Die Ergebnisse der Studie VX12-770-112 stützen einen entsprechenden Zusatznutzen ebenso für die Population der Kinder.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich für die Domänen des CFQ-R bei den Kindern der Studie VX11-770-110 keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der einarmigen Rollover-Studie VX12-770-112 zeigten sich ebenso keine nennenswerten dauerhaften Verbesserungen oder Verschlechterungen (für einzelne Domänen wie „Vitalität“ lagen jeweils keine Daten vor, da diese bei jüngeren Kindern nicht erhoben werden). Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann damit das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“ erreicht werden, das auch der G-BA als bedeutend einstuft [54, 55]. Bei den Erwachsenen in der Studie VX11-770-110 wurden

statistisch signifikante, klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo für die Domäne „Gefühlslage“ und „Vitalität“ festgestellt, die ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen wurden [58].

Sicherheit/Verträglichkeit

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX11-770-110 ergaben sich bei den Kindern keine auffälligen Abweichungen zu den Erwachsenen (Anwendungsgebiet D), sodass für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Die Langzeitdaten der Rollover-Studie VX12-770-112 stützen die Ergebnisse der Studie VX11-770-110 und zeigen, dass bei einer längeren Behandlungsdauer das gute Verträglichkeitsprofil weiterhin bestehen bleibt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität (hinsichtlich der Lungenfunktion [$FEV_{1\%}$], der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, der pulmonalen Exazerbationen sowie der Chloridkonzentration im Schweiß) und Sicherheit/Verträglichkeit für Kinder mit einer R117H-Mutation hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Erwachsene mit der gleichen Mutation beobachtet. Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung bei CF-Patienten mit R117H-Mutation des vorliegenden Anwendungsgebietes, d. h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 6 Monaten, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine verlängerte Lebensdauer der Patienten erwartet werden.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten auf die jüngeren Patienten übertragen und in ihrer Beurteilung berücksichtigt [7, 59].

Fazit zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau sind die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in den Anwendungsgebieten G (jüngere Patienten) und D (ältere Patienten) erfüllt. Die Ergebnisse der Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren weisen in Bezug auf die maßgeblichen Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern konsistente Effekte auf [16]. Somit kann die Evidenz der älteren Population auf die Population im vorliegenden Dossier übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen von Ivacaftor und einem anderen CFTR-Modulator auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass in unterschiedlichen Altersgruppen eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung sowie eine vergleichbare Pathophysiologie bestehen. Darüber hinaus stellte der G-BA auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen fest, dass ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegen. In Anbetracht der Tatsache, dass auch die festgelegte zVT für die verschiedenen Altersstufen identisch war (BSC), sah der G-BA die

Voraussetzungen für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als erfüllt an und bestätigte auf dieser Basis das Vorliegen eines Zusatznutzens (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-481) [33, 60, 61]. Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, wählt der Hersteller auch hier diesen Ansatz und leitet ihn entsprechend her.

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an. Auch empfehlen klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-480, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) [26, 27, 54, 55]. Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF. Für die Therapie mit Ivacaftor (bzw. anderen CFTR-Modulatoren) konnte bereits über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg eine Verhinderung von Wachstums- und Gedeihstörungen sowie eine nachhaltige Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß gezeigt werden.

Bei einem frühen Behandlungsbeginn und einer kontinuierlichen Weiterbehandlung der Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer können die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Folglich kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor bei den (Klein-)Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei Erwachsenen mit CF. Die Daten der vorgelegten Beobachtungsstudie VX15-770-122, die über jeweils 3 Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen einem früheren Start der Therapie und dem krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion und die Stabilisierung eines adäquaten Ernährungszustands sowie hinsichtlich der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen [43].

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, deckt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF und ermöglicht es, frühzeitig mit einer kausalen CF-Therapie beginnen zu können. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf ist für Ivacaftor unter Berücksichtigung der Evidenz der älteren Population ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festzustellen. Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen von CF bei und führt so zu einem verbesserten Gesundheitszustand und einer erhöhten Lebenserwartung.

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 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Nicht quantifizierbar

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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 im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet G von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung der bisherigen Anwendungsgebiete A bis F dar. Es umfasst Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

Die Firma Vertex stellt die relevante Evidenz zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung zum Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC aus diesen Ergebnissen. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Ziel dieser Nutzenbewertung ist es, den Zusatznutzen von Ivacaftor zur Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V zu bewerten. Die Bewertung erfolgt auf Basis der maßgeblichen Studien im Anwendungsgebiet unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und

patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den Studien operationalisiert wurden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt relevante Evidenz aus drei verschiedenen Studien vor, die auch die Grundlage für das Zulassungsverfahren der EMA bildeten. Innerhalb des klinischen Studienprogramms sind in Form von Zusatzanalysen der Studie VX11-770-110 für insgesamt 19 Patienten im Alter < 18 Jahren Ergebnisse aus der einzig relevanten RCT im Anwendungsgebiet verfügbar. Diese Ergebnisse werden erweitert durch Daten der Rollover-Studie VX12-770-112, in der die Patienten aus der RCT über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Ivacaftor behandelt wurden. Außerdem steht im Anwendungsgebiet ergänzend Evidenz aus dem Versorgungsalltag in Form der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 zur Verfügung, in der mit 172 Patienten im Alter < 18 Jahren ein sehr großes CF-Patientenkollektiv mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen über 3 Jahre nach der Einstellung auf Ivacaftor verfolgt wurde.

Patientenpopulationen

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur:

- Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [1].

Ivacaftor (Kalydeco®) als Tabletten werden angewendet zur:

- Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [2].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden an CF erkrankte Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren, die eine R117H-CFTR-Mutation aufweisen, betrachtet.

Interventionen und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Anwendung von Ivacaftor in Form von Granulat (25 mg, 50 mg oder 75 mg) und als Filmtabletten (150 mg).

Das Granulat wird bei Patienten im Alter ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht von 5 bis weniger als 25 kg angewendet. Die Filmtabletten werden bei Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg angewendet. Die Dosierung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet stimmt mit der Dosierung von Ivacaftor bei allen anderen zugelassenen Genotypen überein. Demgemäß wird Ivacaftor zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden (q12h) verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg (50 mg Tagesgesamtdosis) für Patienten mit einem Körpergewicht von 5 bis < 7 kg, 50 mg (100 mg Tagesgesamtdosis) für Patienten mit einem Körpergewicht von 7 bis < 14 kg, 75 mg (150 mg Tagesgesamtdosis) für Patienten mit einem Körpergewicht von 14 bis < 25 kg und 150 mg (300 mg Tagesgesamtdosis) für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg.

Ivacaftor-Filmtabletten sind im Ganzen zu schlucken und werden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen. Ivacaftor-Granulat wird mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.

Als Vergleichstherapie wird BSC berücksichtigt. Bislang bestehen keine weiteren Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [3, 4] und Tezacaftor/Ivacaftor [5] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch bei Vorliegen einer R117H-Mutation bzw. in der vorliegenden Altersgruppe nicht zugelassen.

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen im Sinne einer 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. Aus diesem Grund und aufgrund der Tatsache, dass der G-BA in ähnlichen Fallkonstellationen im Anwendungsgebiet der CF ebenfalls BSC als zVT festgelegt hat, wird auch im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

Endpunkte

Folgende Endpunkte, die in den maßgeblichen Studien erhoben wurden, werden für die Nutzenbewertung als relevant betrachtet.

Mortalität

- Anzahl Todesfälle
- Surrogatparameter: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)
  (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

Morbidität

- Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)
- Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)
- Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)
- Veränderung des BMI z-Scores
- Veränderung des Körpergewicht z-Scores
- Veränderung des Körpergröße z-Scores
- Pulmonale Exazerbationen (insgesamt, mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig, Hospitalisierung erfordernd):
  - Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl pulmonaler Exazerbationen
- Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen[1]
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik (gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme[2])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität[2], soziale Einschränkungen, Rollenfunktion[2], Körperbild, Essstörungen, subjektive Gesundheitseinschätzung[2], Therapiebelastung)

Sicherheit/Verträglichkeit

- Anzahl der Patienten mit UE
- Anzahl der Patienten mit SUE
- Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad
- Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Studientypen

Für die Nutzenbewertung wird die einzige relevante RCT im Anwendungsgebiet (VX11-770-110) einbezogen.

Zusätzlich werden außerdem zwei weitere Studien berücksichtigt, auf die sich auch die EMA im Zulassungsverfahren stützte. Hierbei handelt es sich um eine der RCT nachgelagerte Rollover-Studie (VX12-770-112) sowie eine registerbasierte Beobachtungsstudie, aus der Evidenz aus dem Versorgungsalltag zu einem sehr großen Patientenkollektiv über mehrere Jahre nach der Einstellung auf Ivacaftor vorliegt (VX15-770-122). Diese Studien wurden nicht anhand der dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert, da es sich nicht um RCT handelt. Sie werden allerdings im Sinne ergänzender Evidenz für die Nutzenbewertung als relevant betrachtet.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

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

Kriterium	**Einschluss**	**E**	**Ausschluss**	**A**
Patientenpopulation	Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 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 mindestens 18 Jahre alt sind, oder Personen ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor als Monotherapie gemäß Fachinformation	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC bei CF	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • 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
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

a: Im Rahmen der Recherchen wurden auch Studien berücksichtigt, die laufend waren und/oder für die Ergebnisse vorlagen.
b: Die identifizierte Studie VX11-770-110 wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimanalyse gestoppt, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [6].
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d. h. der Population der zugelassenen Indikation des zu bewertenden Arzneimittels. Die erweiterte Zulassung von Ivacaftor ist die Behandlung von CF bei Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

Intervention

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

- Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 7 kg: 25 mg oral alle 12 Stunden (50 mg Tagesgesamtdosis)
- Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg: 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis)
- Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg: 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis)
- Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg: 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis)

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 [3, 4] und Tezacaftor/Ivacaftor [5] zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für die Mutation R117H bzw. die relevante Altersgruppe 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.

In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studie VX11-770-110 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 [62]. 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 der Studie VX11-770-110 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, gesundheitsbezogene 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 wurde ausschließlich nach RCT gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen. Es wurden abgeschlossene Studien oder laufende Studien, die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen, in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wurde 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 [63]. Der Fokus bei der Studienselektion lag auf Primärpublikationen als Datenquelle. Darüber hinaus war eine Berücksichtigung von Sekundärpublikationen vorgesehen, sofern sie zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten lieferten.

Die ergänzend dargestellte Rollover-Studie VX12-770-112 sowie die registerbasierte Beobachtungsstudie VX15-770-122, auf die sich auch die EMA in ihrem Zulassungsverfahren stützte, wurden nicht anhand der dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Dennoch werden diese Studien für die Nutzenbewertung im Sinne ergänzender Evidenz als relevant betrachtet.

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) 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 05.05.2020 eine systematische bibliografische 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). Es wurde weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Die Suchstrategie wurde nach Indikation und Intervention an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Bei den Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden die Suchstrategien mittels aktueller validierter Filter auf RCT eingeschränkt. Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 (https://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (https://www.clinicaltrialsregister.eu/) (Suchdatum 05.05.2020) und ICTRP (https://www.who.int/ictrp/en/) (Suchdatum 08.06.2020) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Die Recherche im ICTRP wurde später durchgeführt, da die Registerdatenbank aufgrund der COVID-19 Pandemie vorübergehend nicht verfügbar war. Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 abgebildet.

Zusätzlich wurde in dem Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem AMIS (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Für diese Suchen erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[4]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

[4] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor erfolgte nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Für diese Suche erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die aus der systematischen bibliografischen 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 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien im Rahmen der bibliografischen 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 der dargestellten Studien und ihrer Endpunkte 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)[5]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[6] bzw. STROBE-Statements[7] 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen RCT, aber auch der nicht randomisierten Studien, werden im Ergebnisteil in den entsprechenden Unterabschnitten unter Berücksichtigung der Anforderungen des CONSORT-Statements beschrieben. Darüber hinaus werden die

[5] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[6] 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.
[7] 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.

geforderten Angaben zu Item 2b bis 14 des CONSORT-Statements inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (Flow-Charts) in Anhang 4-E soweit zutreffend dargestellt.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse aus den folgenden drei Studien einbezogen:

- VX11-770-110
- VX12-770-112
- VX15-770-122

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine RCT, die einen direkten Vergleich von Ivacaftor mit der zVT BSC abbildet. Die Studie VX12-770-112 stellt eine der RCT nachgelagerte Rollover-Studie dar, in der die Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Ivacaftor behandelt wurden. Die Studie VX15-770-122 ist eine registerbasierte Beobachtungsstudie, in der Evidenz aus dem Versorgungsalltag für ein sehr großes Patientenkollektiv über 3 Jahre nach der Einstellung auf Ivacaftor gesammelt wurde.

Die eingeschlossenen Patientenpopulationen dieser drei Studien bestehen jeweils aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit CF, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. Entsprechend der Zulassung im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden die

Ergebnisse der drei Studien im vorliegenden Dossier ausschließlich für Kinder und Jugendliche dargestellt, die zu Studienbeginn (Baseline) zwischen 6 Monaten und < 18 Jahren alt waren.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Patientencharakteristika der dargestellten Studienpopulationen werden anhand demografischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast, jeweils basierend auf der Erhebung zu Studienbeginn, beschrieben. Die Angaben zu Studie VX15-770-122 beziehen sich auf den letzten dokumentierten Zeitpunkt innerhalb von 31 Tagen vor dem Behandlungsbeginn mit Ivacaftor.

Folgende Patientencharakteristika sind in den Studien verfügbar und werden dargestellt:

Tabelle 4-5: Dargestellte Patientencharakteristika

Studie	Patientencharakteristika
VX11-770-110 **VX12-770-112**	• Geschlecht • Alter [Jahre] • Körpergröße [cm] • Körpergröße z-Score[a] • Körpergewicht [kg] • Körpergewicht z-Score[a] • BMI [kg/m^2] • BMI z-Score • Abstammung • Ethnie • Region • Genotyp der vorliegenden CFTR-Mutation • Poly-T Status auf dem R117H-Allel[a] • $FEV_{1\%}$ • Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l] • Fäkale Elastase [µg/g][a] • Infektion mit Pseudomonas aeruginosa[a]
VX15-770-122	• Geschlecht • Alter [Jahre] • Köpergröße [cm] • Köpergröße z-Score • Körpergewicht [kg] • Körpergewicht z-Score • Abstammung/Ethnie • BMI z-Score • Poly-T Status auf dem R117H-Allel • $FEV_{1\%}$[b]
a: Angaben für Studie VX12-770-112 nicht verfügbar. b: Bei Kindern im Alter < 6 Jahren wurde der $FEV_{1\%}$ nicht erhoben. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Studie VX15-770-122 beinhaltet als einzige auch Kinder im Alter < 6 Jahren. Die Ergebnisse für diese Altersgruppe werden analog zum vorliegenden Interimsbericht dieser Studie separat in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Mortalität

Die Mortalität wird in allen drei Studien anhand der Anzahl der aufgetretenen Todesfälle während der Studienteilnahme dargestellt. Des Weiteren wird die Veränderung der Lungenfunktion im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung neben ihrer Rolle als Morbiditätsparameter auch als Surrogat für die Mortalität betrachtet (siehe Abschnitt 4.5.4).

Morbidität

Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)

Der $FEV_{1\%}$ beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF den $FEV_{1\%}$ als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [63]. 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 FEV_1 ist jedoch erst bei größeren Lungenstruktureinbußen und zunehmender Obstruktion bei Patienten mit CF aussagekräftig [44], weist in einem frühen Stadium der Erkrankung eine geringe Sensitivität auf und bildet daher bei Kindern nicht zuverlässig das pathologische Geschehen ab. Die Lungenfunktion ist bei Kindern mit CF, gemessen mittels FEV_1, oft noch nicht merklich reduziert [64], trotzdem sind aber bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (z. B. MRT oder CT) erkennbar und die Ventilationshomogenität ist bereits beeinträchtigt [48]. Zusätzlich ist es für Kinder im Vorschulalter und Kleinkinder bekanntermaßen schwierig, zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messungen zu realisieren, da eine aktive Mitarbeit der jungen Patienten notwendig ist [45]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit R117H-Mutation wird außerdem im Vergleich zu anderen Mutationen eine verlangsamte Progression der CF beobachtet, sodass eine Veränderung der Lungenfunktion mittels FEV_1 erst zu einem späteren kalendarischen Alter mittels Spirometrie überhaupt gesehen werden kann. In der Zwischenzeit wurden für die Erfassung der Ventilationsinhomogenität als frühe Lungenfunktionsveränderung auch bei Kindern sogenannte Gasauswaschtests etabliert – dies war jedoch zum Zeitpunkt der Studienplanung der Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 noch nicht der Fall. Aus diesem Grund stellen bei diesen Patienten die mittels Spirometrie erhobenen Lungenfunktionsparameter die beste verfügbare Evidenz dar. Generell ist mit zunehmendem Alter der Patienten mit R117H-Mutation eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende Abnahme der Lungenfunktion zu verzeichnen. Im Erwachsenenalter beschleunigt sich die Abnahme (gemessen mittels FEV_1) [21, 22] bis hin zu ähnlich dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion wie bei Patienten, die für die schwerwiegende F508del-Mutation homozygot sind. Ebenso wird eine stetige Zunahme typischer CF-Symptome mit dem Alter beobachtet. Das FEV_1 kann die Änderung der Lungenfunktion im vorliegenden Anwendungsgebiet erst mit zunehmender Progression und zunehmendem Alter der Patienten erfassen.

Seit 2012 hat der G-BA die Patientenrelevanz des $FEV_{1\%}$ in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren kontrovers gesehen [25]. 2019 wurde vom G-BA dazu keine Aussage getroffen [33]. 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) den $FEV_{1\%}$ als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI) [65].

Operationalisierung

Um die Veränderung der Lungenfunktion zu erfassen, wurde in allen drei dargestellten Studien das FEV_1 erhoben. In Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 erfolgte die Messung des FEV_1 bei jeder Visite gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society [66]. In Studie VX15-770-122 gab es keinen expliziten Zeitplan für die Datenerhebung. Die Messung des FEV_1 erfolgte bei den stattgefundenen klinischen Visiten entsprechend der Routine des jeweiligen Zentrums; die Daten wurden von den Zentren über webbasierte standardisierte Bögen an das US-amerikanische Cystic Fibrosis Foundation (CFF)-Patientenregister übermittelt.

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als $FEV_{1\%}$ bezeichnet. Die Berechnung des $FEV_{1\%}$ erfolgte in allen drei Studien für männliche Patienten < 18 Jahren sowie weibliche Patienten < 16 Jahren nach Wang [67] und für ältere Patienten jeweils nach Hankinson [68].

In Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 sollten die spirometrischen Untersuchungen während der Behandlungsphase jeweils vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Außerdem sollten alle spirometrischen Untersuchungen (einschließlich der Untersuchungen während der Screening-Phase in Studie VX11-770-110) vor der Bronchodilatation erfolgen.

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 Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.

Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:

- Falls der Patient bei der ersten Screeningvisite in Studie VX11-770-110 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatatoren durchgeführt werden, aber alle folgenden spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Anwendung der Bronchodilatatoren stattfinden.
- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 der Behandlungsphase vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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 der Behandlungsphase vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der Veränderung des $FEV_{1\%}$ im Studienverlauf (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert zu Baseline bzw. Therapiebeginn). Diesbezüglich wird in Studie VX11-770-110 die Veränderung über 24 Wochen berichtet, in Studie VX12-770-112 die Veränderung über bis zu 104 Wochen und in Studie VX15-770-122 die Veränderung über bis zu 36 Monate. Neben der absoluten Veränderung wird in Studie VX11-770-110 und VX15-770-122 auch die relative Veränderung berichtet. Des Weiteren wird für Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 basierend auf der absoluten Veränderung eine Responderanalyse hinsichtlich einer durchschnittlichen Verbesserung um 5 Prozentpunkte bis Woche 24 (VX11-770-110) bzw. Woche 48 (VX12-770-112) betrachtet. Für Studie VX11-770-110 wird zudem auch, basierend auf der relativen Veränderung, eine Responder-analyse hinsichtlich einer durchschnittlichen Verbesserung um 5 % bis Woche 24 präsentiert (vgl. Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Operationalisierungen des $FEV_{1\%}$

Studie	**Patientencharakteristika**

VX11-770-110	• Absolute Veränderung der Lungenfunktion $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen
	• Relative Veränderung der Lungenfunktion $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen
	• Responderanalysen der Lungenfunktion $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen
	  ○ Durchschnittliche absolute Verbesserung um 5 Prozentpunkte
	  ○ Durchschnittliche relative Verbesserung um 5 %

VX12-770-112	• Absolute Veränderung der Lungenfunktion $FEV_{1\%}$ über 104 Wochen • Relative Veränderung der Lungenfunktion $FEV_{1\%}$ über 104 Wochen • Responderanalyse der Lungenfunktion $FEV_{1\%}$ über 48 Wochen ○ Durchschnittliche absolute Verbesserung um 5 Prozentpunkte
VX15-770-122	• Absolute Veränderung der Lungenfunktion $FEV_{1\%}$ über 36 Monate
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Studie VX11-770-110 wird die Analyse sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des $FEV_{1\%}$ per MMRM vorgenommen: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des $FEV_{1\%}$ und des Alters. In Studie VX12-770-112 und VX15-770-122 erfolgt die Analyse anhand einfacher deskriptiver Statistiken.

Veränderung des BMI, Körpergewicht, und Körpergröße z-Scores

BMI, Körpergewicht und Körpergröße dienen bei CF-Patienten als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung und stellen in den vorliegenden Studien demnach Morbiditätsparameter dar. 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 wichtigen Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [65].

Bei Kindern ermöglicht insbesondere die Betrachtung von alters- und geschlechtsspezifischen z-Scores eine Einschätzung, inwieweit das Wachstum und die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Die Untersuchung entsprechender physiologischer Parameter bei Kindern wird auch in den aktuellen Richtlinien der EMA empfohlen [63]. Der G-BA hat zudem den BMI z-Score als patientenrelevanten Morbiditätsparameter eingeschätzt und zur Zusatznutzenableitung bei Kindern herangezogen [69]. Der z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen sein Messwert vom Mittelwert der Referenzpopulation abweicht. Ein z-Score von −2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [70].

Operationalisierung

In Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 wurden Körpergröße und Körpergewicht bei Kindern ohne Schuhe bei jeder Visite bestimmt (bei der Körpergröße per Dreifachmessung). In Studie VX15-770-122 wurden Körpergröße und Körpergewicht im Rahmen der stattgefundenen klinischen Visiten dokumentiert. Die z-Scores für Körpergewicht, Körpergröße und BMI wurden in allen drei Studien anhand der Wachstumsdiagramme des Center for Disease Control and Prevention (CDC) [71] mit folgender Formel bestimmt:

$$z = \begin{cases} \dfrac{\left(\frac{X}{M}\right)^{L} - 1}{LS} \quad , \quad L \neq 0 \\[2ex] \dfrac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} \quad , \quad L = 0 \end{cases}$$

Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen die Schiefe, den Median und den Variationskoeffizienten aus den Angaben des CDC.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt für jeden der Wachstumsparameter jeweils anhand der absoluten Veränderung im Studienverlauf (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert zu Baseline bzw. vor Therapiebeginn). Diesbezüglich wird in Studie VX11-770-110 die Veränderung über 24 Wochen berichtet, in Studie VX12-770-112 die Veränderung über 104 Wochen und in Studie VX15-770-122 die Veränderung über 36 Monate (vgl. Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Operationalisierungen der Wachstumsparameter (BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)

Studie	**Patientencharakteristika**
VX11-770-110	• Absolute Veränderung des BMI z-Scores über 24 Wochen • Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen • Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen
VX12-770-112	• Absolute Veränderung des BMI z-Scores über 104 Wochen
VX15-770-122	• Absolute Veränderung des BMI z-Scores über 36 Monate • Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 36 Monate • Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores über 36 Monate
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Studie VX11-770-110 beruht die Analyse auf einem MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt, und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des jeweiligen z-Scores, des $FEV_{1\%}$ und des Alters. In Studie VX12-770-112 und VX15-770-122 erfolgt die Analyse anhand einfacher deskriptiver Statistiken.

Pulmonale Exazerbationen

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 einer Krankenhauseinweisung.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [72-75]. Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Durchschnittlich treten bei Patienten mit einem $FEV_{1\%}$ von 30 % jährlich mehr als zwei pulmonale Exazerbationen auf, während Patienten mit einem $FEV_{1\%}$ zwischen 50-80 % etwa eine Exazerbation im Jahr erleiden (diese Angaben wurden bei chronischer obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) ermittelt, gelten aber weitgehend analog bei CF [76]. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden [72]. 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 [77]. Pulmonale Exazerbationen sind somit ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt [77-80]. 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 [65].

Operationalisierung

In Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 waren pulmonale Exazerbationen definiert als das 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 radiografische Veränderung

In der Studie VX15-770-122 waren pulmonale Exazerbationen definiert als dokumentierte Behandlungsepisoden im Krankenhaus oder Heimbehandlungsphasen mit i.v. Antibiotika, die durch pulmonale Exazerbationen begründet wurden.

Neben der Gesamtheit der pulmonalen Exazerbationen werden zusätzlich auch pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren (Studie VX11-770-110 und VX12-770-112) sowie eine Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen betrachtet. Die dargestellten Ergebnisse umfassen die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in Studie VX11-770-110 traten im betrachteten Patientenkollektiv keine pulmonalen Exazerbationen auf). Ergänzend wird für die Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Studie VX12-770-112 und VX15-770-122) und die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Studie VX12-770-112) dargestellt (vgl. Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Operationalisierungen der pulmonalen Exazerbation

Studie	**Patientencharakteristika**

VX11-770-110	• Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
	  ○ Insgesamt
	  ○ Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation
	  ○ Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Nicht zutreffend)a
	• Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen (Nicht zutreffend)[a]
	• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Nicht zutreffend)[a]

Studie	Patientencharakteristika

VX12-770-112	• Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen
	  ○ Insgesamt
	  ○ Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation
	  ○ Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen n
	• Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 104 Wochen (inkl. Ereignisrate pro Patientenjahr)
	  ○ Insgesamt
	  ○ Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation
	  ○ Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen
	• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen
	  ○ Insgesamt
	  ○ Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation
	  ○ Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen

VX15-770-122	• Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 36 Monaten
	  ○ Insgesamt
	  ○ Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen
	• Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 36 Monaten (Angaben zur mittleren Ereigniszahl pro Patient)
	  ○ Insgesamt
	  ○ Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen

a: Da im betrachteten Patientenkollektiv keine pulmonalen Exazerbationen auftraten, wird auf die Darstellung der Analysen der Anzahl pulmonaler Exazerbationen und der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verzichtet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Besondere Komplikationen

Durch die CF bedingte Folgeerkrankungen und Komplikationen führen bei CF-Patienten zu spürbaren Beeinträchtigungen der Gesundheit und einer belastenden Symptomatik.

Erkrankungen der Nasennebenhöhlen und pulmonale Komplikationen gehen generell mit Schlafstörungen, Kopfschmerzen, erschwerter Atmung und dadurch resultierender erheblicher Verschlechterung des Allgemeinbefindens und der Leistungsfähigkeit einher. Die Nasennebenhöhlen fungieren bei der CF auch oft als Reservoir für pathogene Keime, die zu pulmonalen Komplikationen führen können. Zudem treten oft Riecheinschränkungen auf, die den Geschmack und damit den oft ohnehin schlechten Appetit mindern [81]. Gastrointestinale Manifestationen können zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität bei CF-Patienten beitragen. Bis zu 85 % der Patienten mit CF leiden unter gastrointestinalen Symptomen hauptsächlich getrieben durch die Schädigung der Bauchspeicheldrüse. Komplikationen wie das distale intestinale Obstruktionssyndrom (DIOS), hepatobiliäre Komplikationen oder Pankreatitis beeinflussen massiv die Lebensqualität von CF-Patienten [82, 83]. Der CF-assoziierte Diabetes mellitus (CFRD) entsteht u. a. als Konsequenz der Entzündung des Pankreas; die Inzidenz steigt bereits im Schulkindalter und nimmt stetig mit zunehmendem Alter zu. Viele Betroffene empfinden den CFRD und dessen Therapie als zusätzliche Bürde in

ihrem Alltag, vor allem, da sie vorab keine unmittelbaren Auswirkungen des Diabetes gespürt haben [84].

Die Linderung der Symptomatik der Folgeerkrankungen und besonderen Komplikationen geht mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten einher und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung

Besondere Komplikationen wurden in der Studie VX15-770-122 betrachtet und umfassen die folgenden im Patientenregister abgefragten Erkrankungen:

- Erkrankung der Nasennebenhöhlen
- Pulmonale Komplikationen
- Distales intestinales Obstruktionssyndrom
- Hepatobiliäre Komplikationen
- Pankreatitis
- CF-assoziierter Diabetes mellitus

Pulmonale Komplikationen beinhalten die im Patientenregister dokumentierten Begriffe allergische bronchopulmonale Aspergillose, Asthma, Bluthusten und Pneumothorax. Hepatobiliäre Komplikationen beinhalten die im Patientenregister dokumentierten Begriffe Gallensteine, Lebererkrankung (Zirrhose), Steatosis der Leber, Lebererkrankung (andere), akute Hepatitis und akutes Leberversagen. Erfasst wurden die Daten bei den stattgefundenen klinischen Visiten bzw. im Rahmen eines jährlichen Reviews. Die Analyse erfolgt anhand deskriptiver Statistiken.

Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß

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. Als konfirmatorischer Test ist die Messung der Chloridkonzentration nach einem positiven Neugeborenen-Screening entsprechend der S3-Leitlinie angezeigt [32]. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und des Natriums 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, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [85]. 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 [86]. Die Analyse von Daten eines Patientenregisters konnte eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen der Chloridkonzentration und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotypen zeigen [87]. Mittlerweile ist der Parameter als Biomarker anerkannt, der auch mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert [56]. Im Zulassungsverfahren für das vorliegende Anwendungsgebiet G hat die EMA daher vor allem aufgrund der Verbesserung dieses Parameters den klinischen Nutzen von

Ivacaftor in der Altersgruppe der Kinder anerkannt [7]. Die Chloridkonzentration im Schweiß wurde auch vom G-BA bereits ergänzend in Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor betrachtet, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegeln [58, 60, 61, 69, 88]. Dieser Parameter wird ergänzend verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung

Die Chloridkonzentration im Schweiß wurde in den Studien VX11-770-110 und VX12-770-112 erfasst. Hierzu erfolgte die Sammlung von Schweißproben bei den vorgesehenen Visiten mit einem zugelassenen Gerät (Macroduct®, Wescor, Logan Utah (UT)). Die Auswertung der Proben wurde in einem Zentrallabor vorgenommen. 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 erfolgt anhand der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß im Studienverlauf (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert zu Baseline bzw. vor Therapiebeginn). Diesbezüglich wird in Studie VX11-770-110 die Veränderung über 24 Wochen und in Studie VX12-770-112 die Veränderung über 104 Wochen berichtet. In Studie VX11-770-110 beruht die Analyse auf einem MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt, und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten der Chloridkonzentration im Schweiß, des $FEV_{1\%}$ und des Alters. In Studie VX12-770-112 erfolgt die Analyse anhand einfacher deskriptiver Statistiken.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß CFQ-R

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 [89, 90]. Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch CF beeinträchtigt [91]. Mehr als die Hälfte der CF-Patienten fühlen sich aufgrund der CF in ihrer Arbeit eingeschränkt. Von den CF-Patienten in Beschäftigung berichten 40 % schon einmal eine Arbeitsstelle aufgrund der CF aufgegeben zu haben. Im Ergebnis der Übersichtsarbeit ist die Arbeitsfähigkeit von CF-Patienten mit den Faktoren FEV_1-Wert, Bildungsniveau, Selbsteinschätzung hinsichtlich Lebensqualität und Anzahl an Hospitalisierungen assoziiert [92]. Eine erhebliche Krankheitslast erfahren auch Patienten mit einer R117H-Mutation [24]. Vor allem im jungen Erwachsenenalter wird diese wahrgenommen durch den für die Erkrankung typischen Lungenfunktionsverlust sowie die multisystemischen Manifestationen und einem damit einhergehenden Lebensqualitätsverlust [24]. Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar [93].

Der Fragebogen CFQ-R ist ein spezifisches Instrument, das in klinischen Studien vor allem zur Erfassung der Lebensqualität von an CF leidenden Patienten eingesetzt wird [94-98]. Der Fragebogen umfasst sowohl spezifische Fragen zu Aspekten der Lebensqualität als auch zu Aspekten der Symptomatik. Die Bewertung erfolgt durch die Patienten selbst und spiegelt die subjektive Wahrnehmung der Patienten zu ihrem Gesundheitszustand anhand multidimensionaler Kriterien wider [93, 99]. Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF, die mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht, können die Ergebnisse zur Lebensqualität wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln [100]. Der CFQ-R wurde in klinischen Studien bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden befürwortet und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung [99, 101-103].

Der CFQ-R umfasst in der Version für Erwachsene und Jugendliche zwölf Domänen (Version für Erwachsene und Jugendliche ≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (Versionen für Kinder, 6 bis < 14 Jahre):

- drei Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome) und
- neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung).

In den Versionen des Fragebogens zur Bewertung durch Kinder (< 14 Jahre) sind die Domänen Gewichtsprobleme, Rollenfunktion, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung nicht enthalten. Eine Differenz von mindestens vier Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R wird als MCID angegeben [57].

Operationalisierung

Der CFQ-R wurde in Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 erfasst. Hierzu wurde der Fragebogen von den Patienten in validierter und übersetzter Form bei den vorgesehenen Visiten vor dem Beginn jeglicher anderer Messungen ausgefüllt. Die verwendete Version des Fragebogens richtete sich nach dem Alter der Kinder bei Studienbeginn. Im Alter ab 14 Jahren nutzten die Patienten die Version für „Jugendliche oder Erwachsene“ und füllten diese eigenständig aus. In der Altersgruppe von 12 bis < 14 Jahren verwendeten die Patienten die Version für „Kinder“ und füllten diese eigenständig aus. Bei den jüngeren Kindern < 12 Jahren wurde die Version für „Kinder“ im „Interviewer-Format“ eingesetzt und von den Kindern gemeinsam mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter vervollständigt. 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. einer geringeren Symptomatik. Es wird für den CFQ-R keine Gesamtpunktzahl berechnet, die einzelnen Domänen weisen voneinander getrennte Veränderungen der Lebensqualität aus.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung der CFQ-R-Domäne „Atmungssystem“ im Studienverlauf (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert zu Baseline bzw. vor Therapiebeginn) sowie einer Responderanalyse hinsichtlich einer mittleren Verbesserung von 4 Punkten bis Woche 24 (VX11-770-110) bzw. Woche 48 (VX12-770-112). Eine Differenz von mindestens vier Punkten wird für diese Domäne gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse als MCID definiert [57]. Die übrigen Domänen des CFQ-R werden ebenfalls anhand der absoluten Veränderung im Studienverlauf dargestellt (vgl. Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Operationalisierungen des CFQ-R

Studie	**Patientencharakteristika**

VX11-770-110	• Morbidität
	  ○ Absolute Veränderung der Punktzahl in der CFQ-R-Domäne „Atmungssystem“ über 24 Wochen
	  ○ Responderanalyse der absoluten Veränderung der Punktzahl in der CFQ-R-Domäne „Atmungssystem“ über 24 Wochen (mittlere Verbesserung um ≥ 4 Punkte)
	  ○ Absolute Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen CFQ-R-Domänen zur Symptomatik über 24 Wochen
	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	  ○ Absolute Veränderung der Punktzahl in den CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität über 24 Wochen

VX12-770-112	• Morbidität
	  ○ Absolute Veränderung der Punktzahl in der CFQ-R-Domäne „Atmungssystem“ über 104 Wochen
	  ○ Responderanalyse der absoluten Veränderung der Punktzahl in der CFQ-R-Domäne „Atmungssystem“ über 48 Wochen (mittlere Verbesserung um ≥ 4 Punkte)
	  ○ Absolute Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen CFQ-R-Domänen zur Symptomatik über 104 Wochen
	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	  ○ Absolute Veränderung der Punktzahl in den CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität über 104 Wochen

VX15-770-122	CFQ-R nicht erfasst.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Studie VX11-770-110 erfolgt die Analyse der Veränderung der Punktzahl pro Domäne mit einem MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt, und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des Scores in der jeweiligen CFQ-R-Domäne, des $FEV_{1\%}$ und des Alters. In Studie VX12-770-112 wird die Veränderung der Punktzahl anhand einfacher deskriptiver Statistiken dargestellt.

Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit

Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt anhand der in Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 aufgetretenen UE. In der Studie VX15-770-122 wurden keine UE erfasst.

Operationalisierung

Ein UE war in Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 jeweils 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 den 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 MedDRA Version 15.1 nach SOC und PT kodiert.

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

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

Die Schwere jeglicher UE und SUE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mithilfe der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 des National Cancer Institute (NCI) vorgenommen. Bei der Beurteilung der Schwere von UE bei Kindern sollte der Prüfarzt berücksichtigen, dass die Referenzbereiche bei Kindern von den in den CTCAE enthaltenen Angaben abweichen können. UE, die nicht in den CTCAE aufgeführt sind, sollten gemäß den Definitionen in Tabelle 4-10 klassifiziert werden. UE von CTCAE-Grad 4 und 5 wurden in den Studien unter Grad 4 („lebensbedrohlich“) zusammengefasst.

Tabelle 4-10: 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.

Klassifikation	Definition
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.

Der Prüfarzt bewertete außerdem das Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines UE und der Studienmedikation. Hierfür wurde die in Tabelle 4-11 dargestellte Klassifizierung herangezogen. Bei der Analyse der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert sind, wurden UE mit der Klassifikation „Zusammenhang besteht“ oder „Zusammenhang besteht möglicherweise“ berücksichtigt.

Tabelle 4-11: 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 mit anderen Faktoren als der Studienmedikation besteht.
kein Zusammenhang	Das Ereignis steht im Zusammenhang mit einer Ursache abweichend von der Studienmedikation (die andere Ursache muss nicht dokumentiert werden).

UE von besonderem Interesse oder sonstige SOC/PT-übergreifende Auswertungen (z. B. Standardised MedDRA Queries [SMQs]) wurden im Rahmen der Studien nicht festgelegt.

Die Ergebnisdarstellung umfasst die folgenden Endpunkte:

- Anzahl der Patienten mit UE
- Anzahl der Patienten mit SUE
- Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad
- Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT (nur Studie VX11-770-110)

Für alle Endpunkte werden Gesamtraten berichtet. Für Studie VX11-770-110 erfolgt darüber hinaus 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.[8]
- SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.[8]
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.[8]

Darüber hinaus werden für Studie VX11-770-110 auch die SOC und PT aller UE, die zum Therapieabbruch führten, vollständig dargestellt.

Die Analyse beruht auf „treatment-emergent“ UE, d. h. aller unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Mithin werden die erfassten UE für Studie VX11-770-110 über 24 Wochen plus Follow-up (3 - 4 Wochen) und für Studie VX12-770-112 über 104 Wochen plus Follow-up (3 - 5 Wochen) dargestellt.

Bei der Datenerhebung im Rahmen der beiden Studien wurden grundsätzlich alle UE unabhängig von ihrer potenziellen Ätiologie berücksichtigt. Gemäß den Vorgaben des G-BA sind erkrankungsbezogene Ereignisse (wie z. B. Exazerbation) für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant. Aus diesem Grund wurden Ereignisse mit einem entsprechenden PT bei den im vorliegenden Dossier präsentierten UE-Analysen ausgeschlossen. Hierbei handelt es sich um alle UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“.

Es wird darauf verwiesen, dass pulmonale Exazerbationen, die bestimmte Kriterien erfüllen (siehe Seite 65), als separater Morbiditätsendpunkt abgebildet sind.

Dargestellte Effektschätzer (Studie VX11-770-110)

Für dichotome Endpunkte (bzw. Responderanalysen von stetigen Endpunkten) werden in Studie VX11-770-110 als Effektschätzer das RR, das OR sowie die RD, jeweils inkl. 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert, angegeben. Die Berechnung der RD erfolgte jeweils mittels Vierfeldertafel. Zur Interpretation der Ergebnisse wird im Dossier primär das RR herangezogen.

Für kontinuierliche Endpunkte, für die die Änderung gegenüber dem Ausgangswert im Studienverlauf betrachtet wird, werden als Effektschätzer Mittelwertdifferenzen sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges’ g, jeweils inkl. 95 %-KI und p-Wert, angegeben. Die Schätzung der Mittelwertdifferenzen erfolgt dabei im Rahmen von

[8] Das gemäß Formatvorlage zusätzlich bestehende Kriterium von mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten pro Studienarm bzgl. der Häufigkeit von UE ist für die vorliegende Studie VX11-770-110 aufgrund der geringen Fallzahl nicht einschlägig, da in beiden Studienarmen 1 Patient ≥ 10 % der Patienten ausmacht.

MMRM-Analysen unter Berücksichtigung aller verfügbaren Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte bis Woche 24, d. h., die Mittelwertdifferenzen beschreiben den geschätzten mittleren Unterschied zwischen den Studienarmen über die gesamten 24 Wochen. Als Struktur der Kovarianz-Matrix wurde in den Modellen „Compound Symmetry“ festgelegt. Zur Berechnung der gepoolten Standardabweichung für Hedges' g wurde jeweils für beide Studienarme eine approximative Standardabweichung bestimmt, indem jeweils der Standardfehler des Least-Squares-Mittelwerts aus dem MMRM mit der Wurzel der Patientenzahl multipliziert wurde. Ein Effekt gilt gemäß der Methodik des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) 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).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[9] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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

[9] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[10] 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[11, 9] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), 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).

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

Das vorliegende Nutzendossier beinhaltet keine Meta-Analyse.

Eine Meta-Analyse der dargestellten Studien wird aufgrund ihres unterschiedlichen Designs sowie starker Abweichungen hinsichtlich der Erhebungszeitpunkte der erfassten Endpunkte nicht als sinnvoll betrachtet.

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.

[10] 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.
[11] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Für Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 wird aufgrund der kleinen Stichprobengröße hinsichtlich des Patientenkollektivs im Alter < 18 Jahren auf Sensitivitätsanalysen verzichtet. Für Studie VX15-770-122 sind keine Sensitivitätsanalysen verfügbar.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.19).

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 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. 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.

In diesem Nutzendossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da die Anforderungen für Subgruppenanalysen in den vorliegenden Studien nicht erfüllt sind.

Aufgrund der Einschränkung auf Kinder und Jugendliche im Alter < 18 Jahren ergibt sich in der präsentierten RCT VX11-770-110 eine zu geringe Stichprobengröße (< 10 Patienten pro Studienarm), die keine sinnvollen Subgruppenanalysen mehr zulässt. Aus Designgründen wird auch bei den beiden nicht randomisierten Studien (VX12-770-112 und VX15-770-122) auf die Untersuchung von Subgruppenmerkmalen verzichtet, da die Identifikation von potenziellen Effektmodifikatoren wegen des Fehlens eines relevanten Kontrollarms nicht möglich ist.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[12]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[13] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[14] und Rücker (2012)[15] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[16].

[12] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[13] 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.
[14] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[15] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[16] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[17, 18, 19]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da sich in der vorliegenden Nutzenbewertung keine zusätzliche Evidenz aus einem solchen Vergleich ziehen lässt.

---

[17] 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.
[18] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[19] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
VX11-770-110	ja	ja	abgeschlossen[a]	24 Wochen	Ivacaftor 150 mg q12h, Placebo q12h
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
a: Die Studie wurde nach der zweiten (a priori geplanten) Interimanalyse vorzeitig gestoppt, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [6]. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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: 05.05.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
VX12-770-113	andere Studiendauer

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.

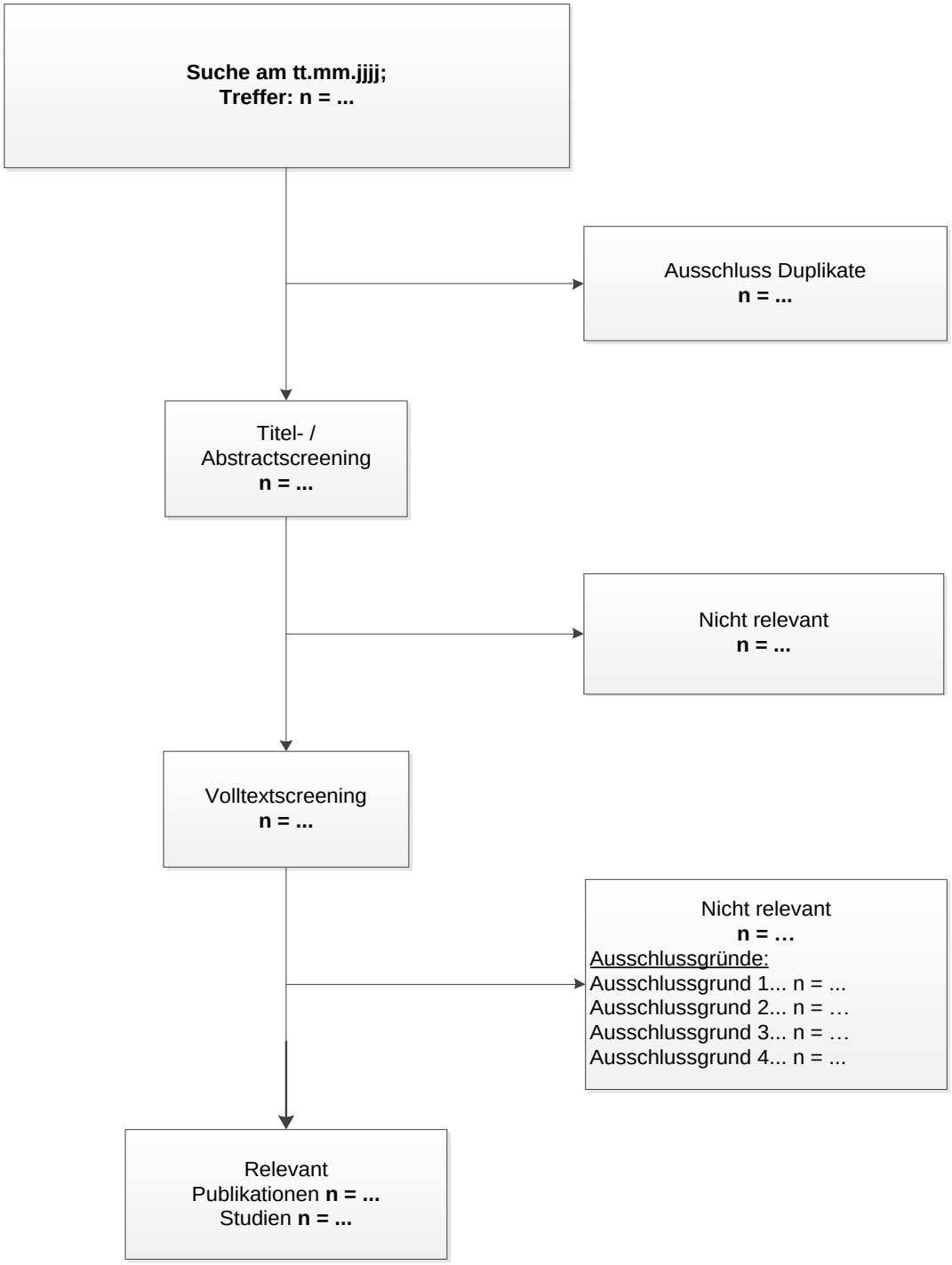


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

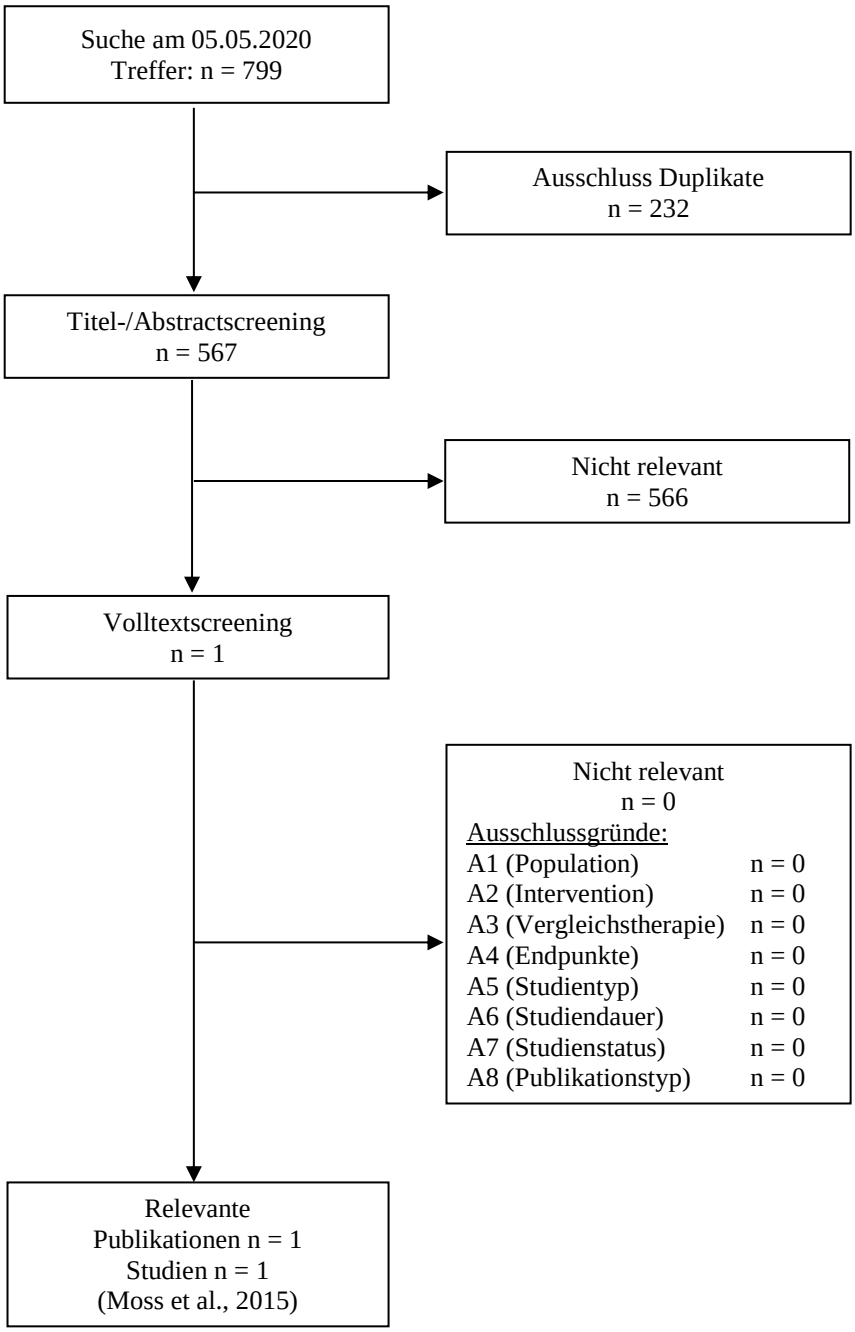


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 05.05.2020 statt und erzielte insgesamt 799 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 232) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 567 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) selektiert. 566 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und in die Bewertung eingeschlossen [104].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 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 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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	**ClinicalTrails.gov** ID: NCT01614457 [105] **EU-CTR** ID: 2012-000387-19 [106] **WHO-ICTRP** ID: EUCTR2012-000387-19-GB [107] ID: NCT01614457 [108]	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 nach der zweiten (a priori geplanten) Interimanalyse vorzeitig gestoppt, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war [6].
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 für ClinicalTrials.gov und EU-CTR: 05.05.2020
Stand der Information für ICTRP: 08.06.2020

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

[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 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
VX11-770-110	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummern 2015-12-15-D-200, 2019-09-01-D-480) [16, 109] G-BA Nutzenbewertung [9] IQWiG Nutzenbewertung (A19-68) [8] Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA [58, 79]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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: 05.05.2020

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 0) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Placebokontrolliert						
VX11-770-110	ja	ja	nein	ja [6]	ja [105-108]	ja [8, 16, 58, 104]
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX11-770-110	RCT, Phase III, doppelblind, parallel	Patienten mit CF[a] und einer R117H-Mutation auf mind. einem Allel des CFTR-Gens; Alter ≥ 6 Jahre; $FEV_{1\%}$ von 40 % - 90 % bzw. 40 % - 105 % zum Zeitpunkt des Screenings[b]	• Ivacaftor (N = 34) • Placebo (N = 36[c]) (jeweils zusätzlich zu BSC) davon relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre): • Ivacaftor (N = 10) • Placebo (N = 10[c])	Studiendauer:[d] • Screening und Run-in: bis 5 Wochen • Behandlung: 24 Wochen • Follow-up: 3 - 4 Wochen nach der letzten Dosis Abschluss der Datenerfassung: 10/2013	27 Zentren in Europa (UK) und USA; 07/2012 - 10/2013	Primärer Endpunkt: • Veränderung des $FEV_{1\%}$ Weitere relevante Endpunkte: • Veränderung des BMI z-Scores • Pulmonale Exazerbationen • Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß • Veränderung in den einzelnen Domänen des CFQ-R • UE

a: Definiert als Vorliegen einer sinopulmonalen Erkrankung und entweder Schweißchlorid-Wert ≥ 60 mmol/l oder zwei CF-verursachende Mutationen.
b: $FEV_{1\%}$ von 40 % bis 90 % bei Patienten im Alter ≥ 12 Jahren bzw. 40 % bis 105 % bei Patienten im Alter < 12 Jahren.
c: Ein Patient im Placebo-Arm erhielt keine Dosis der Studienmedikation. Dieser Patient wird in allen Analysen basierend auf dem FAS ebenso wie dem Safety Set nicht eingeschlossen.
d: Die Studie wurde vom Sponsor basierend auf Power-Berechnungen nach Überschreiten der geplanten Mindestzahl an Studienteilnehmern vorzeitig gestoppt. Zu diesem Zeitpunkt hatten in der relevanten Teilpopulation im Alter < 18 Jahren insgesamt 3 Patienten (2 im Ivacaftor-Arm, 1 im Placebo-Arm) die 24-wöchige Behandlungsphase noch nicht abgeschlossen. Diese Patienten werden nicht als Studien- oder Therapieabbrecher gewertet. Im Anschluss an die Follow-up-Visite bzw. den Stopp der Studie VX11-770-110 bestand für alle Patienten die Möglichkeit zur Teilnahme an der Rollover-Studie VX12-770-112.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Studienbericht der Studie VX11-770-110 [6]; Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**IVA**	**PLA**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika***
VX11-770-110	Ivacaftor 150 mg oral q 12 h + BSC[a]	Placebo oral q 12 h + BSC[a]	Behandlungsdauer: 24 Wochen Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fetthaltigen Nahrungsmitteln einzunehmen, wie z. B. einer fettreichen, kalorienreichen Standardmahlzeit oder einem Snack.
a: Patienten sollten ihre bisherige CF-Medikation ab vier Wochen vor Behandlungsbeginn bis zum Abschluss des Follow-up in stabiler Dosierung beibehalten. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VX11-770-110 (relevante Teilpopulation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX11-770-110 **Relevante Teilpopulation, FAS**	**IVA** **(N = 10)**	**PLA** **(N = 9)**	**Gesamt** **(N = 19)**
Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
männlich	4 (40,0)	5 (55,6)	9 (47,4)
weiblich	6 (60,0)	4 (44,4)	10 (52,6)
Alter [Jahre]			
MW ± SD	9,2 ± 2,3	9,9 ± 3,1	9,5 (2,6)
Körpergröße [cm]			
MW ± SD	137,6 ± 17,6	142,9 ± 12,8	140,1 ± 15,3
Körpergröße z-Score			
MW ± SD	−0,0 ± 1,0	0,6 ± 0,6	k. A.
Körpergewicht [kg]			
MW ± SD	37,8 ± 20,0	37,1 ± 12,6	37,5 ± 16,4
Körpergewicht z-Score			
MW ± SD	0,2 ± 1,2	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,9
BMI [kg/m^2]			
MW ± SD	18,7 ± 4,5	17,6 ± 2,7	18,2 (3,7)
BMI z-Score			
MW ± SD	0,4 ± 1,0	0,0 ± 0,9	0,2 ± 0,9
Abstammung, n (%)			
kaukasisch	10 (100)	9 (100)	19 (100)
Ethnie, n (%)			
nicht hispanisch	10 (100)	9 (100)	19 (100)

Studie VX11-770-110 **Relevante Teilpopulation, FAS**	**IVA** **(N = 10)**	**PLA** **(N = 9)**	**Gesamt** **(N = 19)**
Region, n (%)			
Nordamerika	8 (80,0)	9 (100)	17 (89,5)
Europa	2 (20,0)	0	2 (10,5)
Genotyp, n (%)			
R117H/R117H	0	1 (11,1)	1 (5,3)
R117H/W1282X	0	1 (11,1)	1 (5,3)
R117H/2184insA	0	1 (11,1)	1 (5,3)
R117H/delF508	9 (90,0)	6 (66,7)	15 (79,0)
R117H/S489X	1 (10,0)	0	1 (5,3)
Poly-T-Status auf dem R117H-Allel, n (%)			
5T	4 (40,0)	6 (66,6)	10 (52,6)
7T	6 (60,0)	3 (33,3)	9 (47,4)
$FEV_{1\%}$, n (%)			
< 70 %	0	0	0
≥ 70 % bis ≤ 90 %	4 (40,0)	3 (33,3)	7 (36,8)
> 90 %	6 (60,0)	6 (66,7)	12 (63,2)
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)			
MW ± SD	61,9 ± 22,2[a]	74,7 ± 26,8	68,3 ± 24,7[a]
Fäkale Elastase (µg/g)			
< 200	0	0	0
≥ 200	10 (100)	8 (88,9)	18 (94,7)
keine Angabe	0	1 (11,1)	1 (5,3)
Pseudomonas aeruginosa Infektion, n (%)			
ja	1 (10,0)	1 (11,1)	2 (10,5)
nein	9 (90,0)	8 (88,9)	17 (89,5)
Therapie- und Studienabbrüche[b]			
Therapieabbruch, n (%)			
Non-Compliance	1 (10,0)	0	1 (5,3)
Studienabbruch, n (%)			
Non-Compliance	1 (10,0)	0	1 (5,3)

a: Bei 1 Patienten im Ivacaftor-Arm fehlen Angaben zur Chloridkonzentration im Schweiß.
b: Die Studie wurde vom Sponsor basierend auf Power-Berechnungen nach Überschreiten der geplanten Mindestzahl an Studienteilnehmern vorzeitig gestoppt. Zu diesem Zeitpunkt hatten in der relevanten Teilpopulation im Alter < 18 Jahren insgesamt 3 Patienten (2 im Ivacaftor-Arm, 1 im Placebo-Arm) die 24-wöchige Behandlungsphase noch nicht abgeschlossen. Diese Patienten werden nicht als Studien- oder Therapieabbrecher gewertet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer der maßgeblichen Endpunkte in Studie VX11-770-110 (relevante Teilpopulation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX11-770-110 **Relevante Teilpopulation, FAS**	**IVA** **(N = 10)**	**PLA** **(N = 9)**
Beobachtungsdauer (Wochen)		
Veränderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen		
MW ± SD	18,9 ± 9,2	21,8 ± 6,7
Veränderung BMI z-Scores über 24 Wochen		
MW ± SD	18,9 ± 9,2	21,8 ± 6,7
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen		
MW ± SD	18,1 ± 9,0	21,8 ± 6,7
Veränderung CFQ R-Domäne „Atmungssystem“ über 24 Wochen		
MW ± SD	18,3 ± 9,0	20,1 ± 7,7
Pulmonale Exazerbationen über 24 Wochen		
MW ± SD	19,3 ± 9,1	21,8 ± 6.7
UE über 24 Wochen[a]		
MW ± SD	23,6 ± 9,1	25,4 ± 6,8

a: Gesamte Beobachtungsdauer der Studie.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Tabelle 4-21: Vor- und Begleittherapien in Studie VX11-770-110 (relevante Teilpopulation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX11-770-110 **Relevante Teilpopulation, FAS**	**IVA** **(N = 10)**	**PLA** **(N = 9)**	**Gesamt** **(N = 19)**
Antibiotika (insgesamt)			
Laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, n (%)			
ja	3 (30,0)	4 (44,4)	7 (36,8)
nein	7 (70,0)	5 (55,6)	12 (63,2)
Antibiotikatherapie während der Studie, n (%)			
von allen Patienten:			
ja	7 (70,0)	7 (77,8)	14 (73,7)
nein	3 (30,0)	2 (22,2)	5 (26,3)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotikatherapie bekamen:			
ja	4 (57,1)	3 (60,0)	7 (58,3)
nein	3 (42,9)	2 (40,0)	5 (41,7)

Studie VX11-770-110 **Relevante Teilpopulation, FAS**	**IVA** **(N = 10)**	**PLA** **(N = 9)**	**Gesamt** **(N = 19)**
i.v. Antibiotika			
Laufende i.v. Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, n (%)			
ja	0	0	0
nein	10 (100)	9 (100)	19 (100)
i.v. Antibiotikatherapie während der Studie, n (%)			
von allen Patienten:			
ja	1 (10,0)	0	1 (5,3)
nein	9 (90,0)	9 (100)	18 (94,7)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine i.v. Antibiotikatherapie bekamen:			
ja	1 (10,0)	0	1 (5,3)
nein	9 (90,0)	9 (100)	18 (94,7)
Physiotherapie			
Laufende Physiotherapie zu Studienbeginn, n (%)			
ja	6 (60,0)	8 (88,9)	14 (73,7)
nein	4 (40,0)	1 (11,1)	5 (26,3)
Patienten, die während der Studie Physiotherapie initiierten, n (%)[a]	0	0	0
Inhalative Medikation (insgesamt)			
Laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn, n (%)			
ja	9 (90,0)	7 (77,8)	16 (84,2)
nein	1 (10,0)	2 (22,2)	3 (15,8)
Patienten, die während der Studie inhalative Medikation initiierten, n (%)[a]	0	1 (50,0)	1 (33,3)
Inhalative Mukolytika			
Laufende inhalative Mukolytika zu Studienbeginn, n (%)			
ja	5 (50,0)	6 (66,7)	11 (57,9)
nein	5 (50,0)	3 (33,3)	8 (42,1)
Patienten, die während der Studie inhalative Mukolytika initiierten, n (%)[a]	0	0	0
Bronchodilatatoren			
Laufende Bronchodilatatoren zu Studienbeginn, n (%)			
ja	9 (90,0)	7 (77,8)	16 (84,2)
nein	1 (10,0)	2 (22,2)	3 (15,8)
Patienten, die während der Studie Bronchodilatatoren initiierten, n (%)[a]	0	1 (50,0)	1 (33,3)

a: Bezogen auf diejenigen Patienten, die zu Studienbeginn keine entsprechende Therapie erhielten.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

VX11-770-110

Studiendesign und Durchführung

Die Studie VX11-770-110 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie der Phase III mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Vergleich zu BSC bei Patienten mit CF und einer R117H-Mutation auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens zu untersuchen. Hierzu wurden die Patienten nach der Screening- und Run-in-Phase per Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder dem Ivacaftor-Arm oder dem Placebo-Arm zugeteilt, wobei die Patienten in beiden Armen während der Studie im Sinne einer BSC ihre bisherige CF-Medikation in stabiler Dosierung beibehalten sollten. Die einzuschließende Patientenpopulation umfasst Erwachsene und Kinder im Alter ab 6 Jahren. Zur Bestätigung der CF-Diagnose war den Einschlusskriterien entsprechend zusätzlich zum Vorliegen einer sinopulmonalen Erkrankung entweder der Nachweis eines Schweißchlorid-Werts ≥ 60 mmol/l oder der Nachweis von zwei CF-verursachenden Mutationen erforderlich. Des Weiteren mussten Patienten im Alter ab 12 Jahren einen $FEV_{1\%}$ zwischen 40 % und 90 % aufweisen, jüngere Kinder einen $FEV_{1\%}$ zwischen 40 % und 105 %.

Die zugeteilte Studienmedikation (Ivacaftor 150 mg oder Placebo, jeweils als Filmtabletten) sollte von den Patienten über die gesamte Behandlungsphase von 24 Wochen zweimal täglich, jeweils alle 12 Stunden, zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit oder einem Snack eingenommen werden. Nach Therapiebeginn erfolgten während der Behandlungsphase insgesamt 5 Studienvisiten (Woche 2, 4, 8, 16, 24). Nach Abschluss der Behandlung wurde eine Nachbeobachtung von 3 - 4 Wochen vorgenommen. Im Anschluss an die abschließende Follow-up-Viste bestand für die Patienten die Möglichkeit an der Rollover-Studie VX12-770-112 teilzunehmen, in der Patienten aus beiden Studienarmen auf Wunsch eine Therapie mit Ivacaftor erhalten konnten.

Den primären Endpunkt der Studie stellt die Änderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen dar. Weitere relevante Endpunkte betreffen die Veränderung im BMI z-Score, pulmonale Exazerbationen, die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß, die Veränderung in den einzelnen Domänen des CFQ-R und das Auftreten von UE im Studienzeitraum.

Die geplante Teilnehmerzahl der Studie lag zwischen mindestens 40 und höchstens 70 Patienten. Basierend auf Power-Berechnungen wurde die weitere Rekrutierung nach dem Einschluss von 60 Patienten beendet und die Studie wurde vorzeitig gestoppt. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die Behandlungsphase noch nicht abgeschlossen hatten, erhielten die Möglichkeit, direkt in die Rollover-Studie VX12-770-112 zu wechseln. Die Datenerfassung im Rahmen der Studie VX11-770-110 begann im Juli 2012 und wurde im Oktober 2013 abgeschlossen. Die Analysen im Dossier basieren auf dem finalen Datenstand der Studie.

Ausgehend von 108 gescreenten Individuen wurden insgesamt 70 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert, davon 34 in den Ivacaftor-Arm und 36 in den Placebo-Arm. Ein Patient im Placebo-Arm brach seine Teilnahme ab, ohne zuvor eine Dosis der Studienmedikation erhalten zu haben. Die übrigen 34 Patienten im Ivacaftor-Arm und 35 Patienten im Placebo-Arm erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation. Diese Patienten bilden in der vorliegenden Studie das Full Analysis Set (FAS: alle randomisierten und mit ≥ 1 Dosis behandelten Teilnehmer; Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung) ebenso wie das mit dem FAS übereinstimmende Safety Set (alle mit ≥ 1 Dosis behandelten Teilnehmer; Gruppenzuteilung gemäß tatsächlicher Behandlung).

Insgesamt 19 der randomisierten und behandelten Patienten waren bei Studienbeginn im Alter < 18 Jahren, davon 10 im Ivacaftor-Arm und 9 im Placebo-Arm. Diese Patienten bilden die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entsprechend der Zulassung im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Mithin werden die Ergebnisse nachfolgend ausschließlich für diese Teilpopulation berichtet.

Beschreibung der relevanten Teilpopulation

Baseline-Charakteristika

Die beiden Studienarme erscheinen bezüglich der Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Insgesamt war in etwa die Hälfte der Teilnehmer in beiden Studienarmen weiblich. Das mittlere Alter betrug 9,5 Jahre und war in beiden Studienarmen ähnlich. Alle Patienten waren kaukasischer Abstammung und lebten in Nordamerika oder Europa. Der mittlere Körpergewicht z-Score von 0,3 und der mittlere BMI z-Score von 0,2 deuten auf ein altersgemäßes Wachstum der Kinder hin.

Teilweise liegen in den beiden Armen unterschiedliche Genotypen vor, wobei der Großteil der Patienten jeweils den Genotyp R117H/delF508 aufwies (90 % im Ivacaftor-Arm und 67 % im Placebo-Arm). Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde auf dem R117H-Allel ein Poly-T-Status von 5T festgestellt (40 % im Ivacaftor-Arm, 66 % im Placebo-Arm) und bei den anderen Patienten ein Poly-T-Status von 7T (60 % im Ivacaftor-Arm, 33 % im Placebo-Arm). Über 60 % der Patienten in beiden Armen verfügten zu Studienbeginn über einen $FEV_{1\%}$ von mehr als 90 %. Alle übrigen Patienten wiesen einen $FEV_{1\%}$ von mindestens 70 % auf. Die Schweißchlorid-Konzentration der Patienten lag durchschnittlich bei 61,9 mmol/l im Ivacaftor-Arm und bei 74,7 mmol/l im Kontrollarm. Eine fäkale Elastase < 200 µg/g wiesen keine

Patienten auf. Jeweils 1 Studienteilnehmer pro Gruppe wies zu Studienbeginn eine Pseudomonas aeruginosa Infektion auf.

Studien- und Therapieabbrüche

Ein Teilnehmer musste die Studie aufgrund von Non-Compliance vorzeitig abbrechen. Die übrigen Patienten absolvierten die vorgesehene Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase bis zum Stopp der Studie durch den Sponsor vollständig. Drei Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studienstopps die 24-wöchige Behandlungsphase noch nicht abgeschlossen.

Insgesamt betrug die mittlere Beobachtungdauer der Patienten in der Studie 23,6 Monate im Ivacaftor-Arm und 25,4 Monate im Placebo-Arm. Die Erfassungsdauer für einzelne Endpunkte ist in Tabelle 4-20 dargestellt.

Vor- und Begleitmedikation

Zu Studienbeginn lag bei 37 % der Patienten eine laufende Antibiotikatherapie vor. Im Studienverlauf erhielten insgesamt 74 % der Patienten (70 % im Ivacaftor-Arm und 78 % im Placebo-Arm) eine Antibiotikatherapie, darunter ein Patient, der mit i.v. Antibiotika behandelt wurde. Physiotherapie erhielten zu Studienbeginn 74 % der Patienten (60 % im Ivacaftor-Arm und 89 % im Placebo-Arm). Die übrigen Patienten nahmen auch während der Studie keine Physiotherapie in Anspruch. Der Anteil der Patienten, die inhalative Mukolytika anwendeten, lag zu Studienbeginn bei 58 % (50 % im Ivacaftor-Arm und 67 % im Placebo-Arm). Die übrigen Patienten nutzten auch während der Studie keine inhalativen Mukolytika. Bronchodilatatoren wurden zu Studienbeginn von 84 % der Patienten (90 % im Ivacaftor-Arm und 78 % im Placebo-Arm) gebraucht. Während der Studie begann ein weiterer Patient die Anwendung eines Bronchodilatators.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es bestehen keine Anhaltspunkte, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studiendurchführung erfolgte an nordamerikanischen und europäischen Zentren. Alle Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung. Ivacaftor wurde während der Studie zusätzlich zur medikamentösen und nicht-medikamentösen CF-Basistherapie verabreicht (siehe vorhergehenden Abschnitt zur Vor- und Begleitmedikation), die konsistent ist zum therapeutischen Vorgehen bei CF-Patienten in Deutschland [110]. Daher wird grundsätzlich von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

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 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	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.

In Studie VX11-770-110 erfolgte die Gruppenzuteilung durch einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode. Die zugeteilte Behandlungsgruppe 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 wird das Verzerrungspotenzial der Studie daher als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	VX11-770-110
Mortalität	
• Anzahl Todesfälle über 24 Wochen	ja
Morbidität	
• Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen	ja
• Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen	ja
• Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen	ja
• Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen	ja
• Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
• Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	nein[a]
• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb 24 Wochen	nein[a]

Endpunkt	VX11-770-110
• Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen	ja
• Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen	ja
• Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen	ja
• Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 24 Wochen	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit	
• Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	ja
• Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen	ja
• Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 24 Wochen	ja
• Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 24 Wochen	ja
• Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen	ja
• Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 24 Wochen	ja
• Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen	ja
a: Da weder bei Patienten im Ivacaftor-Arm noch bei Patienten im Placebo-Arm pulmonale Exazerbationen auftraten, wird auf Analysen der Anzahl pulmonaler Exazerbationen und der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verzichtet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl Todesfälle 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-24: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 24 Wochen“

Studie	**Operationalisierung**
VX11-770-110	Die Anzahl der Todesfälle beinhaltet alle in der Studie gemeldeten Todesfälle bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
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 „Mortalität: Anzahl 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

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 vorliegende Endpunkt basiert auf den Daten, die im Studienzentrum erhoben wurden. Eine Verblindung aller beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das Intention to treat (ITT)-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-26: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	9	0 (0,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Studienbericht der Studie VX11-770-110 [6]					

In der Studie VX11-770-110 traten keine Todesfälle auf (Tabelle 4-26).

Die Ergebnisse der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 sowie der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 werden zusätzlich im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt.

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.2 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) 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 4-27: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Spirometrische Untersuchungen zur Messung des FEV_1 wurden bei allen geplanten Studienvisiten vorgenommen (d. h. in der Behandlungsphase zu Baseline, Woche 2, 4, 8, 16 und 24). Die Messung erfolgte gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society [16]. Alle spirometrischen Untersuchungen während der Behandlungsphase waren jeweils vor der Einnahme der Studienmedikation durchzuführen. Außerdem sollten die spirometrischen Untersuchungen stets vor der Bronchodilatation erfolgen. 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 Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen: • Falls der Patient bei der ersten Screeningvisite vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatatoren durchgeführt werden, aber alle folgenden spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Anwendung der Bronchodilatatoren stattfinden. • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 der Behandlungsphase vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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 der Behandlungsphase vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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 Berechnung des $FEV_{1\%}$, d. h. des Anteils des FEV_1 am standardisierten Normalwert, erfolgte für männliche Patienten < 18 Jahren sowie weibliche Patienten < 16 Jahren nach Wang [18] und für ältere Patienten jeweils nach Hankinson [19]. Die Analyse der absoluten Veränderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen wird per MMRM vorgenommen: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des $FEV_{1\%}$ und des Alters. Als Struktur der Kovarianz-Matrix wurde „Compound Symmetry“ festgelegt. Die

Studie	Operationalisierung
	mittlere Änderung über alle Visiten bis Woche 24 wird in beiden Studienarmen anhand der Least-Squares-Schätzer aus dem MMRM dargestellt. Der Behandlungseffekt wird anhand des Least-Squares-Schätzers der Mittelwertdifferenz sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
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 „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) 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

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. Die Messung des FEV_1 erfolgte bei den Visiten im Studienzentrum. Eine Verblindung der beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-29: Ergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	Baseline		Woche 24: tatsächlicher Wert / Δ Baseline		Veränderung über 24 Wochen MMRM[a]			
							Differenz (IVA – PLA)	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	LS Mean [95 %-KI]	LS Mean [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS								
IVA	10	96,50 ± 8,69	7	97,83 ± 6,07 / −3,02 ± 2,45	10	−2,47 [−6,09; 1,15]	−5,78 [−11,10; −0,45], 0,0354	−1,04 [−2,03; −0,04], 0,0416
PLA	9	93,39 ± 8,02	8	98,46 ± 8,58 / 4,71 ± 5,75	9	3,31 [−0,44; 7,05]		

a: MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des $FEV_{1\%}$ und des Alters.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Zu Beginn der Studie VX11-770-110 wiesen die Patienten gemessen am $FEV_{1\%}$ großteils eine normale Lungenfunktion im Bereich über 90 % des standardisierten Normalwerts auf (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Dem MMRM entsprechend ergab sich während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert eine absolute Verschlechterung um 2,47 Prozentpunkte im Ivacaftor-Arm und eine absolute Verbesserung um 3,31 Prozentpunkte im Placebo-Arm (Tabelle 4-29). Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (p = 0,0354), aber nicht klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: −1,04 [−2,03; −0,04]). Insbesondere im Ivacaftor-Arm bestand mit einem mittleren Ausgangswert von 96,50 % gegenüber 93,39 % im Placebo-Arm ein geringes Potenzial für eine Verbesserung. Es ist daher auch in Anbetracht der kleinen Fallzahl davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt durch zufällige Schwankungen bzw. durch eine Regression zur Mitte bedingt ist.

Dass sich der mittlere $FEV_{1\%}$ der Patienten unter Ivacaftor nicht dauerhaft verschlechterte, zeigten die Daten der Rollover-Studie VX12-770-112, in der Patienten aus Studie VX11-770-110 nach einer Wash-Out-Phase über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen mit Ivacaftor behandelt wurden. Hier wurde hinsichtlich der mittleren Veränderung des $FEV_{1\%}$ gegenüber dem Ausgangswert jeweils bei allen Visiten eine Verbesserung beobachtet (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.3). Auch die Registerdaten der 6- bis < 18-jährigen Kinder aus der Beobachtungs-studie VX15-770-122 deuten in dieser Altersgruppe insgesamt auf eine nachhaltige

Stabilisierung der Lungenfunktion im hochnormalen Bereich nach Therapiebeginn hin (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass der $FEV_{1\%}$ bei jüngeren Kindern, bei denen die Schädigung der Lunge noch nicht stark progredient ist, eine geringe Sensitivität aufweist (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.3 Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) 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 4-30: Operationalisierung von „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Erhebung des FEV_1 und Berechnung des $FEV_{1\%}$ erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-27. Die Analyse der relativen Veränderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen wird per MMRM vorgenommen: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des $FEV_{1\%}$ und des Alters. Als Struktur der Kovarianz-Matrix wurde „Compound Symmetry“ festgelegt. Die mittlere Änderung über alle Visiten bis Woche 24 wird in beiden Studienarmen anhand der Least-Squares-Schätzer aus dem MMRM dargestellt. Der Behandlungseffekt wird anhand des Least-Squares-Schätzers der Mittelwertdifferenz sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges’ g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) 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

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. Die Messung des FEV_1 erfolgte bei den Visiten im Studienzentrum. Eine Verblindung der beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-32: Ergebnisse für „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	Baseline		Woche 24: tatsächlicher Wert / Δ Baseline		Veränderung über 24 Wochen MMRM[a]			
							Differenz (IVA – PLA)	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	LS Mean [95 %-KI]	LS Mean [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS								
IVA	10	96,50 ± 8,69	7	97,83 ± 6,07 / −2,97 ± 2,30	10	−2,57 [−6,67; 1,54]	−6,17 [−12,22; −0,12], 0,0462	−0,97 [−1,96; 0,01], 0,0526
PLA	9	93,39 ± 8,02	8	98,46 ± 8,58 / 5,24 ± 6,69	9	3,60 [−0,67; 7,87]		

a: MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des $FEV_{1\%}$ und des Alters.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Bei der Analyse der relativen Veränderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen ergaben sich konsistente Ergebnisse zur Analyse der absoluten Veränderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Dem MMRM entsprechend ergab sich während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert eine relative Verschlechterung um 2,97 % im Ivacaftor-Arm und eine relative Verbesserung um 5,24 % im Placebo-Arm (Tabelle 4-32). Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (p = 0,0462), aber nicht klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: −0,97 [−1,96; 0,01]). Insbesondere im Ivacaftor-Arm bestand mit einem mittleren Ausgangswert von 96,50 % gegenüber 93,39 % im Placebo-Arm ein geringes Potenzial für eine Verbesserung. Es ist daher auch in Anbetracht der kleinen Fallzahl davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt durch zufällige Schwankungen bzw. eine Regression zur Mitte bedingt ist.

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass der $FEV_{1\%}$ bei jüngeren Kindern, bei denen die Schädigung der Lunge noch nicht stark progredient ist, eine geringe Sensitivität aufweist (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.4 Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) 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 4-33: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Erhebung des FEV_1 und Berechnung des $FEV_{1\%}$ erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-27. Die zwei dargestellten Responderanalysen des $FEV_{1\%}$ beziehen sich (i) auf die durchschnittliche absolute Veränderung über alle post-Baseline-Visiten bis Woche 24 und (ii) auf die durchschnittliche relative Veränderung über alle post-Baseline-Visiten bis Woche 24 Dabei wurden die folgenden Response-Kriterien verwendet: i. Absolute Verbesserung um ≥ 5 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert ii. Relative Verbesserung um ≥ 5 % gegenüber dem Ausgangswert Dargestellt werden pro Studienarm die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterium erfüllten. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) 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

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. Die Messung des FEV_1 erfolgte bei den Visiten im Studienzentrum. Eine Verblindung der beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-35: Ergebnisse für „Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS					
Absolute Verbesserung um mindestens 5 Prozentpunkte[a]					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,33 [−0,64; −0,03], 0,0339
PLA	9	3 (33,3)			
Relative Verbesserung um mindestens 5 %[a]					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,33 [−0,64; −0,03], 0,0339
PLA	9	3 (33,3)			

a: Durchschnittliche Verbesserung pro Patient bezogen auf alle post-Baseline-Visiten bis Woche 24.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Die Responderanalysen der Veränderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen zeigen konsistente Ergebnisse mit den entsprechenden MMRM-Analysen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.3).

Im Ivacaftor-Arm erreichte keines der Kinder eine absolute oder relative Verbesserung ihres $FEV_{1\%}$ um 5 Prozentpunkte bzw. 5 %, während im Placebo-Arm jeweils 3 Kinder (33 %) eine entsprechende Verbesserung zeigten (Tabelle 4-35). In beiden Studienarmen wiesen die Kinder zu Studienbeginn großteils einen normalen $FEV_{1\%}$ im Bereich über 90 % auf (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Insbesondere im Ivacaftor-Arm bestand in Anbetracht des mittleren Ausgangswerts von 96,50 % gegenüber 93,39 % im Placebo-Arm ein geringes Potenzial für Verbesserungen.

Von den Kindern, die anschließend in der Rollover-Studie VX12-770-112 mit Ivacaftor behandelt wurden, erreichte in den ersten 48 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn ein Anteil von 33 % eine durchschnittliche Verbesserung um 5 Prozentpunkte (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass der $FEV_{1\%}$ bei jüngeren Kindern, bei denen die Schädigung der Lunge noch nicht stark progredient ist, eine geringe Sensitivität aufweist (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.5 Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores 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 4-36: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Körpergröße und Körpergewicht wurden bei Kindern jeweils ohne Schuhe bei allen geplanten Studienvisiten bestimmt (d. h. in der Behandlungsphase zu Baseline, Woche 2, 4, 8, 16 und 24). Bei der Körpergröße erfolgte eine Dreifachmessung. Die z-Scores für Körpergewicht, Körpergröße und BMI wurden anhand der Wachstumsdiagramme des CDC [71] mit folgender Formel bestimmt: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^{L} - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$ Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen die Schiefe, den Median und den Variationskoeffizienten aus den Angaben des CDC. Die Analyse aller drei z-Scores beruht jeweils auf der absoluten Änderung über 24 Wochen und wurde per MMRM vorgenommen: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des jeweiligen z-Scores, des $FEV_{1\%}$ und des Alters. Als Struktur der Kovarianz-Matrix wurde „Compound Symmetry“ festgelegt. Die mittlere Änderung über alle Visiten bis Woche 24 wird in beiden Studienarmen anhand der Least-Squares-Schätzer aus dem MMRM dargestellt. Der Behandlungseffekt wird anhand des Least-Squares-Schätzers der Mittelwertdifferenz sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges’ g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores 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

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. Die Messung von Körpergewicht und Körpergröße erfolgte bei den Visiten im Studienzentrum. Eine Verblindung der beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-38: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**Baseline**		**Woche 24: tatsächlicher Wert / Δ Baseline**		**Veränderung über 24 Wochen MMRM[a]**			
							Differenz (IVA – PLA)	
	N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**	**N**	**LS Mean [95 %-KI]**	**LS Mean [95 %-KI], p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI], p-Wert**
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS								
Absolute Veränderung des BMI z-Scores								
IVA	10	0,35 ± 0,99	7	0,44 ± 0,70 / 0,05 ± 0,43	10	0,01 [−0,12; 0,14]	−0,07 [−0,26; 0,13], 0,4740	−0,34 [−1,27; 0,60], 0,4589
PLA	9	0,04 ± 0,89	8	0,29 ± 0,60 / 0,03 ± 0,39	9	0,08 [−0,05; 0,21]		
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores								
IVA	10	0,21 ± 1,15	7	0,22 ± 0,90 / 0,09 ± 0,29	10	0,06 [−0,02; 0,14]	0,01 [−0,11; 0,13], 0,8190	0,11 [−0,82; 1,03], 0,8126
PLA	9	0,34 ± 0,64	8	0,41 ± 0,69 / 0,00 ± 0,27	9	0,04 [−0,04; 0,13]		
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores								
IVA	10	−0,04 ± 0,99	7	−0,08 ± 1,06 / 0,16 ± 0,35	10	0,15 [0,03; 0,26]	0,17 [−0,01; 0,35], 0,0627	0,95 [−0,03; 1,93], 0,0574
PLA	9	0,63 ± 0,55	8	0,55 ± 0,64 / 0,00 ± 0,22	9	−0,02 [−0,14; 0,10]		

a: MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des jeweiligen z-Scores, des $FEV_{1\%}$ und des Alters.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Zu Beginn der Studie VX11-770-110 wiesen die Kinder in beiden Studienarmen ihrem Alter entsprechend im Durchschnitt einen normalen BMI bzw. ein normales Körpergewicht und eine normale Körpergröße auf (Tabelle 4-38). Während der Behandlungsphase ergaben sich den

MMRM-Analysen entsprechend im Mittel keine nennenswerten Veränderungen an den z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße. Zwischen den Studienarmen bestehen diesbezüglich keine Unterschiede (BMI z-Score: p = 0,4740; Körpergröße z-Score: p = 0,8190; Körpergewicht z-Score: p = 0,0627).

Die Ergebnisse der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 sowie der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 werden zusätzlich im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt.

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.6 Morbidität: Anzahl der Patienten mit 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 4-39: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Pulmonale Exazerbationen wurden 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 radiografische Veränderung

Studie	Operationalisierung
	Neben der Gesamtheit der pulmonalen Exazerbationen werden zusätzlich mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation und eine Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen jeweils separat betrachtet.[a] Die Analyse umfasst alle pulmonalen Exazerbationen, die während der Behandlungsphase bis Woche 24 auftraten. Dargestellt werden pro Studienarm jeweils die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit pulmonalen Exazerbationen. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
a: Da weder bei Patienten im Ivacaftor-Arm noch bei Patienten im Placebo-Arm pulmonale Exazerbationen auftraten, wird auf Analysen der Anzahl pulmonaler Exazerbationen und der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verzichtet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit 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

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. Die Feststellung von pulmonalen Exazerbationen erfolgte bei den Visiten im Studienzentrum. Eine Verblindung der beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-41: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS					
Jegliche pulmonale Exazerbation					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	9	0 (0,0)			
Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	9	0 (0,0)			
Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbation					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	9	0 (0,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Bei den Kindern in Studie VX11-770-110 traten weder im Ivacaftor-Arm noch im Placebo-Arm pulmonale Exazerbationen auf (Tabelle 4-41). Vor diesem Hintergrund wird für Studie VX11-770-110 auf eine Darstellung der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation und der Anzahl pulmonaler Exazerbationen verzichtet.

Die Ergebnisse der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 sowie der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 werden zusätzlich im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt.

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.7 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) 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 4-42: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Schweißproben wurden mit einem hierzu zugelassenen Gerät (Macroduct®, Wescor, Logan Utah (UT)) bei allen geplanten Studienvisiten gesammelt (d. h. in der Behandlungsphase zu Baseline, Woche 2, 4, 8, 16 und 24). Die Auswertung der Proben wurde in einem Zentrallabor vorgenommen. 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 Analyse beruht jeweils auf der absoluten Änderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen und wird per MMRM vorgenommen: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten der Chloridkonzentration im Schweiß, des $FEV_{1\%}$ und des Alters. Als Struktur der Kovarianz-Matrix wurde „Compound Symmetry“ festgelegt. Die mittlere Änderung über alle Visiten bis Woche 24 wird in beiden Studienarmen anhand der Least-Squares-Schätzer aus dem MMRM dargestellt. Der Behandlungseffekt wird anhand des Least-Squares-Schätzers der Mittelwertdifferenz sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges’ g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) 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

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. Die Schweißproben zur Bestimmung der Chloridkonzentration wurden bei den Visiten im Studienzentrum gesammelt und in einem Zentrallabor analysiert. Eine Verblindung aller beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-44: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**Baseline**		**Woche 24: tatsächlicher Wert / Δ Baseline**		**Veränderung über 24 Wochen MMRM[a]**			
							Differenz (IVA – PLA)	
	N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**	**N**	**LS Mean [95 %-KI]**	**LS Mean [95 %-KI], p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI], p-Wert**
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS								
IVA	9	61,94 ± 22,15	6	34,58 ± 14,91 / −25,38 ± 15,09	9	−25,94 [−32,48; −19,40]	−27,88 [−37,26; −18,49], < 0,0001	−2,99 [−4,41; −1,56], 0,0004
PLA	9	74,67 ± 26,77	8	78,50 ± 21,70 / −2,69 ± 20,02	9	1,93 [−4,20; 8,07]		

a: MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten der Chloridkonzentration im Schweiß, des $FEV_{1\%}$ und des Alters.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Die Chloridkonzentration im Schweiß sank dem MMRM entsprechend bei den Kindern im Ivacaftor-Arm im adjustierten Mittel um 25,94 mmol/l, während sie bei den Kindern im Placebo-Arm im adjustierten Mittel um 1,93 mmol/l anstieg (Tabelle 4-44). Zwischen den Studienarmen ergibt sich somit ein Unterschied von 27,88 mmol/l. Dieser ist sowohl statistisch signifikant (p < 0,0001) als auch deutlich klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: −2,99 [−4,41, −1,56).

Dieser Effekt in der Teilpopulation der Kinder ist konsistent mit dem Effekt, der bei Erwachsenen in derselben Studie beobachtet wurde (LS Mean Differenz [95 %-KI]: −21,9 [−26,46; −17,28]) [104]. Die Reduktion der Chloridkonzentration im Schweiß lag bei Erwachsenen im Ivacaftor-Arm ebenfalls bei 25,9 mmol/l. Dieses Ergebnis bestätigt somit, dass Ivacaftor, unabhängig vom Alter der Patienten, bei Vorliegen einer R117H-Mutation im CFTR-Gen eine kausale Wirkung aufweist und die Leitfähigkeit der Chloridkanäle klinisch relevant verbessert.

Auch in der Rollover-Studie VX12-770-112 konnte in Bezug auf die Chloridkonzentration im Schweiß eine entsprechende Reduktion in derselben Größenordnung jeweils bei allen Messzeitpunkten während der 104-wöchigen Behandlungsphase beobachtet werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.15)

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.8 Morbidität: 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 4-45: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Der CFQ-R wurde mit Ausnahme des Screenings bei allen geplanten Studienvisiten erhoben (d. h. in der Behandlungsphase zu Baseline, Woche 2, 4, 8, 16 und 24). Hierzu füllten die Patienten den Fragebogen jeweils in validierter und übersetzter Form vor Beginn jeglicher anderer Messungen bei den Visiten aus. Im Alter ab 14 Jahren nutzen die Patienten die Version für „Jugendliche oder Erwachsene“ und füllten diese eigenständig aus. In der Altersgruppe von 12 bis < 14 Jahren verwendeten die Patienten die Version für „Kinder“ und füllten diese eigenständig aus. Bei den jüngeren Kindern < 12 Jahren wurde die Version für „Kinder“ im „Interviewer-Format“ eingesetzt und von den Kindern gemeinsam mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter vervollständigt. Insgesamt umfasst der Fragebogen in der Version für „Jugendliche oder Erwachsene“ 12 Domänen bzw. in der Version für „Kinder“ 8 Domänen[a]. • 3 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme[a], gastrointestinale Symptome) • 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion[a], Vitalität[a], Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung[a]) In jeder Domäne wurde die Bewertung der enthaltenen Fragen zu einem Score zwischen 0 und 100 Punkten zusammengefasst. Eine höhere Punktzahl einer Domäne bedeutet eine geringere Symptomatik bzw. eine bessere Lebensqualität. Die Analyse in der Domäne „Atmungssystem“[b] und in allen anderen Domänen beruht jeweils auf der absoluten Veränderung über 24 Wochen und erfolgt jeweils per MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des Scores in der jeweiligen CFQ-R-Domäne, des $FEV_{1\%}$ und des Alters. Als Struktur der Kovarianz-Matrix wurde „Compound Symmetry“ festgelegt. Die mittlere Änderung über alle Visiten bis Woche 24 wird in beiden Studienarmen anhand der Least-Squares-Schätzer aus dem MMRM dargestellt. Der Verlauf der mittleren Änderungen über die einzelnen Studienvisiten wird zudem im Rahmen eines Line Plots abgebildet. Der Behandlungseffekt wird anhand des Least-Squares-Schätzers der

Studie	Operationalisierung
	Mittelwertdifferenz sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
a: Die Domänen Gewichtsprobleme, Rollenfunktion, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung sind ausschließlich in der Version für „Jugendliche und Erwachsene" enthalten. b: Für die Domäne „Atmungssystem" erfolgt außerdem eine Responderanalyse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.9). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: 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
niedrig	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 wurde von den Patienten abhängig vom Alter entweder eigenständig oder gemeinsam mit dem Prüfarzt ausgefüllt. Die Verblindung sowohl der Patienten als auch des Prüfarztes war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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.

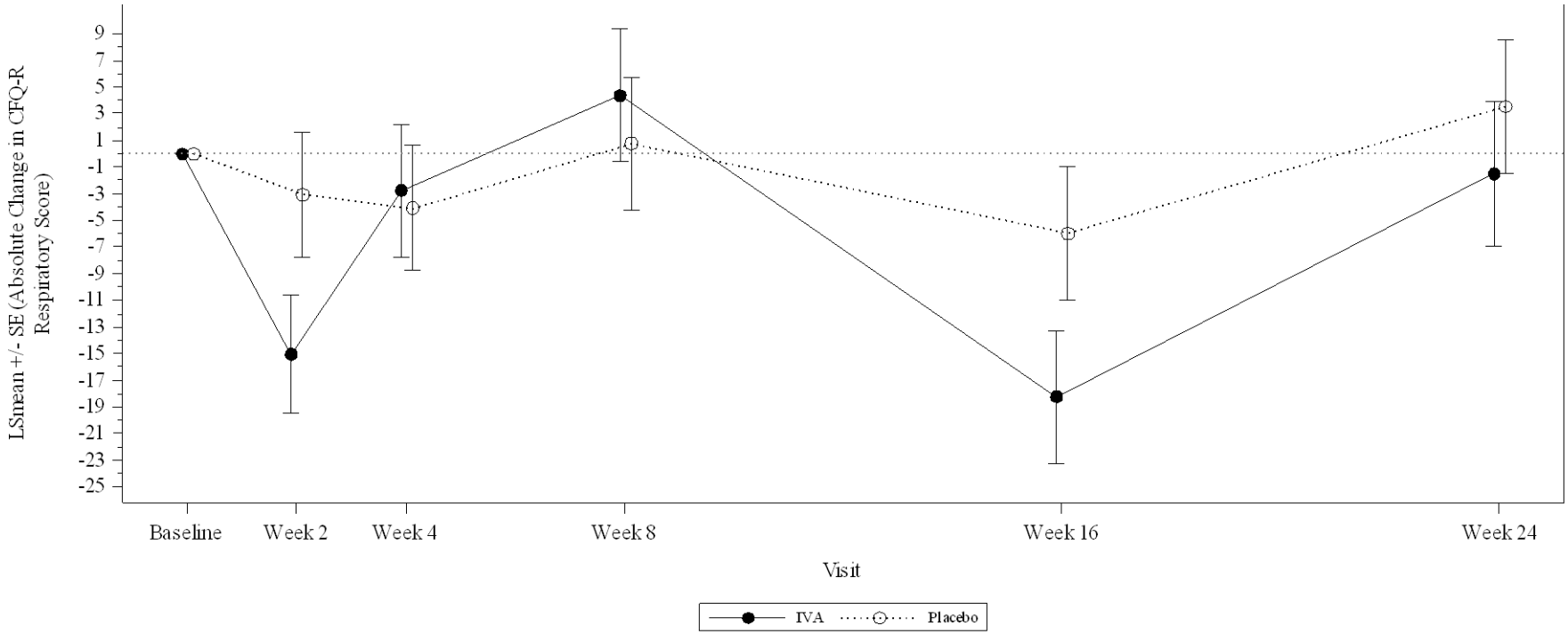
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**Baseline[a]**		**Woche 24: tatsächlicher Wert / Δ Baseline**		**Veränderung über 24 Wochen MMRM[b]**			
							Differenz (IVA – PLA)	
	N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**	**N**	**LS Mean[b] [95 %-KI]**	**LS Mean [95 %-KI], p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI], p-Wert**
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS								
IVA	9	93,52 ± 6,94	6	90,28 ± 9,74 / −1,39 ± 8,19	9	−6,64 [−13,45; 0,18]	−4,87 [−14,76; 5,01], 0,3033	−0,51 [−1,51; 0,49], 0,2942
PLA	8	89,93 ± 7,99	7	92,06 ± 6,88 / 3,57 ± 9,45	8	−1,76 [−8,55; 5,02]		

a: Eine höhere Punktzahl einer Domäne bedeutet eine geringere Symptomatik.
b: MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des Scores in der Domäne „Atmungssystem“, des $FEV_{1\%}$ und des Alters.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Die Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R verringerte sich im adjustierten Mittelwert während der Behandlungsphase im Vergleich zum Ausgangswert bei den Kindern im Ivacaftor-Arm um 6,64 Punkte und bei den Kindern im Placebo-Arm um 1,76 Punkte (Tabelle 4-47). Hieraus ergibt sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen (p = 0,3033). Dies wird auch durch die grafische Darstellung des Verlaufs über die einzelnen Visiten bestätigt (Abbildung 4-4).

Bei den Patienten, die anschließend in der Rollover-Studie VX12-770-112 mit Ivacaftor behandelt wurden, zeigte sich in der Domäne „Atmungssystem“ bezüglich der mittleren Veränderung der Punktzahl jeweils bei allen Visiten eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in der Rollover-Studie (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.16). Knapp die Hälfte der Patienten zeigte in dieser Studie in den ersten 48 Wochen eine spürbare Verbesserung der Symptomatik in dieser Domäne (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.17).



	Number of Subjects					
IVA	9	9	7	7	8	6
Placebo	8	8	8	8	7	7

Abbildung 4-4: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.9 Morbidität: Responderanalyse 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 4-48: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Erhebung des CFQ-R und Berechnung der Punktzahl in den Domänen erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-45. Die dargestellte Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ bezieht sich auf die durchschnittlich absolute Veränderung über alle post-Baseline-Visiten bis Woche 24. Als Response-Kriterium wird eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte betrachtet, da eine Differenz von ≥ 4 Punkten für die Domäne „Atmungssystem“ als MCID angegeben wird [57]. Dargestellt werden pro Studienarm die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllten. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Responderanalyse 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**
niedrig	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 wurde von den Patienten abhängig vom Alter entweder eigenständig oder gemeinsam mit dem Prüfarzt ausgefüllt. Die Verblindung sowohl der Patienten als auch des Prüfarztes war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-50: Ergebnisse für „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen“ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**Anzahl Patienten N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	9	0 (0,0)			

a: Patienten mit einer durchschnittlichen absoluten Verbesserung um mindestens 4 Punkte bezogen auf alle post-Baseline-Visiten bis Woche 24.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Eine durchschnittliche Verbesserung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R um mindestens 4 Punkte erreichte während der Behandlungsphase keines der Kinder, weder im Ivacaftor- noch im Placebo-Arm (Tabelle 4-50).

Von den Patienten, die anschließend in der Rollover-Studie mit Ivacaftor behandelt wurden, erreichte knapp die Hälfte (47 %) in den ersten 48 Wochen eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in der Rollover-Studie (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.17). Der verwendete Schwellenwert von 4 Punkten wird in der Literatur als MCID angegeben [57] und bedeutet somit eine spürbare Verbesserung für die Patienten.

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.10 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik 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 4-51: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Erhebung des CFQ-R und Berechnung der Punktzahl in den Domänen erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-45. Die präsentierten Ergebnisse für die nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik beinhalten ausschließlich die Domäne „gastrointestinale Symptome“. Die Domäne „Gewichtsprobleme“, die ebenfalls zur Symptomatik zählt, ist ausschließlich in der Version des Fragebogens für „Jugendliche und Erwachsene“ (Alter ≥ 14 Jahre) enthalten, weshalb für diese Domäne in der relevanten Teilpopulation nur für einen Patienten Daten vorliegen. Auf die Darstellung dieser Domäne wird daher verzichtet. Die Analyse in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ beruht auf der absoluten Veränderung über 24 Wochen und erfolgt analog zur Domäne „Atmungssystem“ (siehe Tabelle 4-45). Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik 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**
niedrig	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 wurde von den Patienten abhängig vom Alter entweder eigenständig oder gemeinsam mit dem Prüfarzt ausgefüllt. Die Verblindung sowohl der Patienten als auch des Prüfarztes war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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.

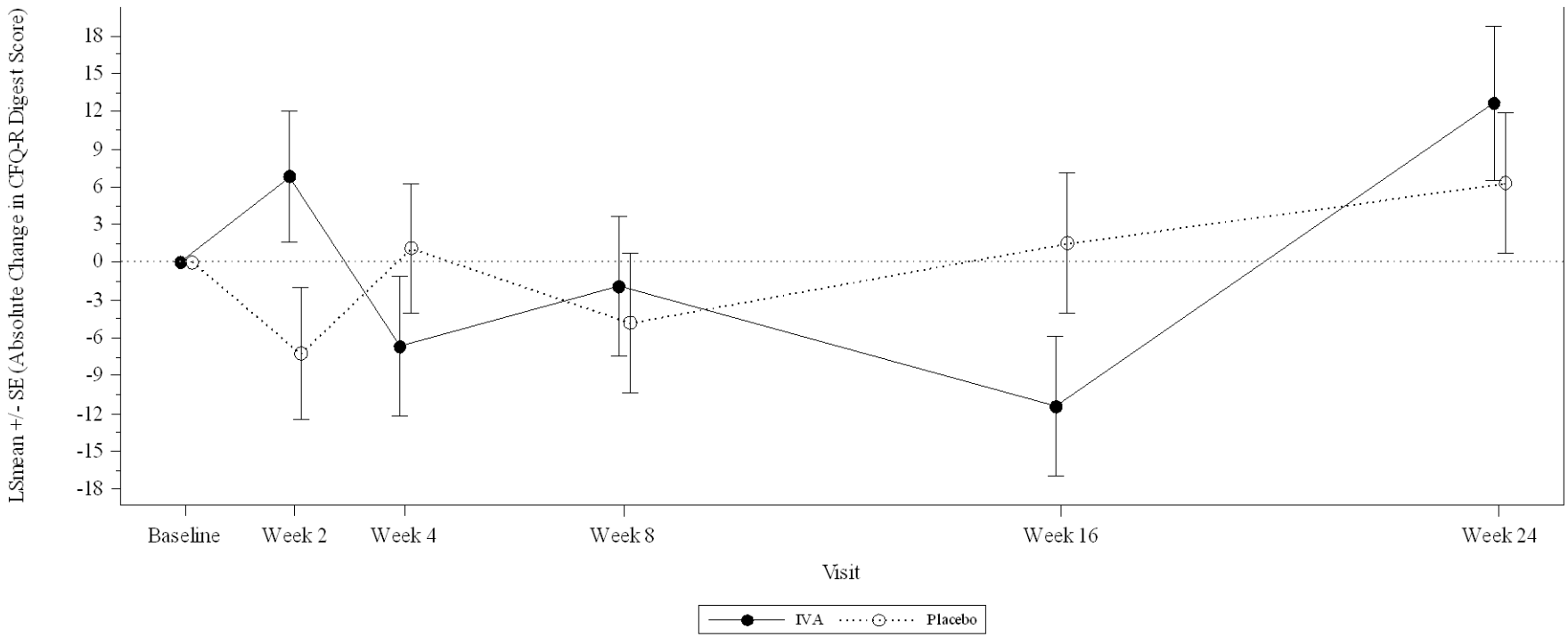
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 24 Wochen“ (Domäne: „gastrointestinale Symptome“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	Baseline[a]		Woche 24: tatsächlicher Wert / Δ Baseline		Veränderung über 24 Wochen MMRM[b]			
							Differenz (IVA – PLA)	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	LS Mean [95 %-KI]	LS Mean [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS								
IVA	9	77,78 ± 33,33	6	94,44 ± 13,61 / 16,67 ± 27,89	8	−0,13 [−5,17; 4,92]	0,49 [−6,88; 7,86], 0,8848	0,07 [−0,94; 1,09], 0,8784
PLA	8	87,50 ± 17,25	7	90,48 ± 16,26 / 4,76 ± 12,60	8	−0,62 [−5,52; 4,29]		

a: Eine höhere Punktzahl einer Domäne bedeutet eine geringere Symptomatik.
b: MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des Scores in der Domäne „gastrointestinale Symptome“, des $FEV_{1\%}$ und des Alters.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

Hinsichtlich der Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R ergab sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen (p = 0,8848) (Tabelle 4-53). Dies wird auch durch die grafische Darstellung des Verlaufs über die einzelnen Visiten bestätigt (Abbildung 4-5).

Zudem zeigten sich bei den Patienten, die anschließend in der Rollover-Studie VX12-770-112 mit Ivacaftor behandelt wurden, im Verlauf dieser Studie hinsichtlich der Domäne „gastrointestinale Symptome“ keine nennenswerten Veränderungen (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.18).



Number of Subjects						
IVA	9	8	7	7	8	6
Placebo	8	8	8	8	7	7

Abbildung 4-5: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität 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 4-54: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Erhebung des CFQ-R und Berechnung der Punktzahl in den Domänen erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-45. Die präsentierten Ergebnisse für die Domänen des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhalten die Score für „körperliches Wohlbefinden“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“. Die Domänen „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“, die ebenfalls zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählen, sind ausschließlich in der Version des Fragebogens für „Jugendliche und Erwachsene“ (Alter ≥ 14 Jahre) enthalten, weshalb für diese Domänen in der relevanten Teilpopulation nur für einen Patienten Daten vorliegen. Auf die Darstellung dieser Domänen wird daher verzichtet. Die Analyse in den Domänen zur Lebensqualität beruht jeweils auf der absoluten Veränderung über 24 Wochen und erfolgt analog zur Domäne „Atmungssystem“ (siehe Tabelle 4-45). Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität 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**
niedrig	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 wurde von den Patienten abhängig vom Alter entweder eigenständig oder gemeinsam mit dem Prüfarzt ausgefüllt. Die Verblindung sowohl der Patienten als auch des Prüfarztes war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	Baseline[a]		Woche 24: tatsächlicher Wert / Δ Baseline		Veränderung über 24 Wochen MMRM[b]			
							Differenz (IVA – PLA)	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	LS Mean [95 %-KI]	LS Mean [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Studie VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS								
Körperliches Wohlbefinden								
IVA	9	88,89 ± 11,78	6	80,56 ± 29,55 / −6,48 ± 32,09	9	−4,96 [−17,04; 7,13]	−11,73 [−29,63; 6,16], 0,1799	−0,67 [−1,69; 0,34], 0,1768
PLA	8	83,51 ± 12,78	7	84,13 ± 14,50 / 2,98 ± 13,14	8	6,78 [−5,75; 19,30]		
Gefühlslage								
IVA	9	81,94 ± 6,91	6	88,89 ± 5,69 / 6,25 ± 9,77	9	5,18 [0,24; 10,11]	3,15 [−4,09; 10,40], 0,3648	0,44 [−0,55; 1,44], 0,3566
PLA	8	79,17 ± 16,06	7	82,98 ± 13,89 / 3,21 ± 9,83	8	2,02 [−3,04; 7,08]		
Soziale Einschränkungen								
IVA	9	64,29 ± 17,66	6	75,00 ± 26,84 / 10,32 ± 13,27	9	10,57 [3,38; 17,76]	7,13 [−3,24; 17,50], 0,1616	0,70 [−0,32; 1,71], 0,1644
PLA	8	64,48 ± 22,46	7	66,21 ± 17,96 / 4,08 ± 17,59	8	3,44 [−3,80; 10,68]		
Körperbild								
IVA	9	91,36 ± 10,80	6	87,04 ± 16,35 / −3,70 ± 15,18	9	−3,96 [−12,56; 4,64]	−11,06 [−23,55; 1,43], 0,0777	−0,90 [−1,93; 0,14], 0,0852
PLA	8	90,28 ± 12,51	7	96,83 ± 5,42 / 6,35 ± 12,60	8	7,09 [−1,85; 16,04]		

Studien-arm	Baseline[a]		Woche 24: tatsächlicher Wert / Δ Baseline		Veränderung über 24 Wochen MMRM[b]			
							Differenz (IVA – PLA)	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	LS Mean [95 %-KI]	LS Mean [95 %-KI], p-Wert	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert
Essstörungen								
IVA	9	87,65 ± 23,20	6	94,44 ± 9,30 / −5,56 ± 9,30	9	10,37 [−0,82; 21,55]	13,74 [−4,46; 31,94], 0,1267	0,84 [−0,19; 1,87], 0,1035
PLA	8	75,00 ± 23,57	7	92,06 ± 13,93 / 12,70 ± 21,69	8	−3,37 [−15,45; 8,71]		
Therapiebelastung								
IVA	9	71,61 ± 24,29	6	83,33 ± 26,06 / 11,11 ± 12,17	9	8,89 [−2,92; 20,71]	−2,41 [−19,81; 15,00], 0,7678	−0,14 [−1,13; 0,84], 0,7581
PLA	8	58,33 ± 20,36	7	69,84 ± 29,89 / 14,29 ± 17,82	8	11,30 [−0,58; 23,18]		

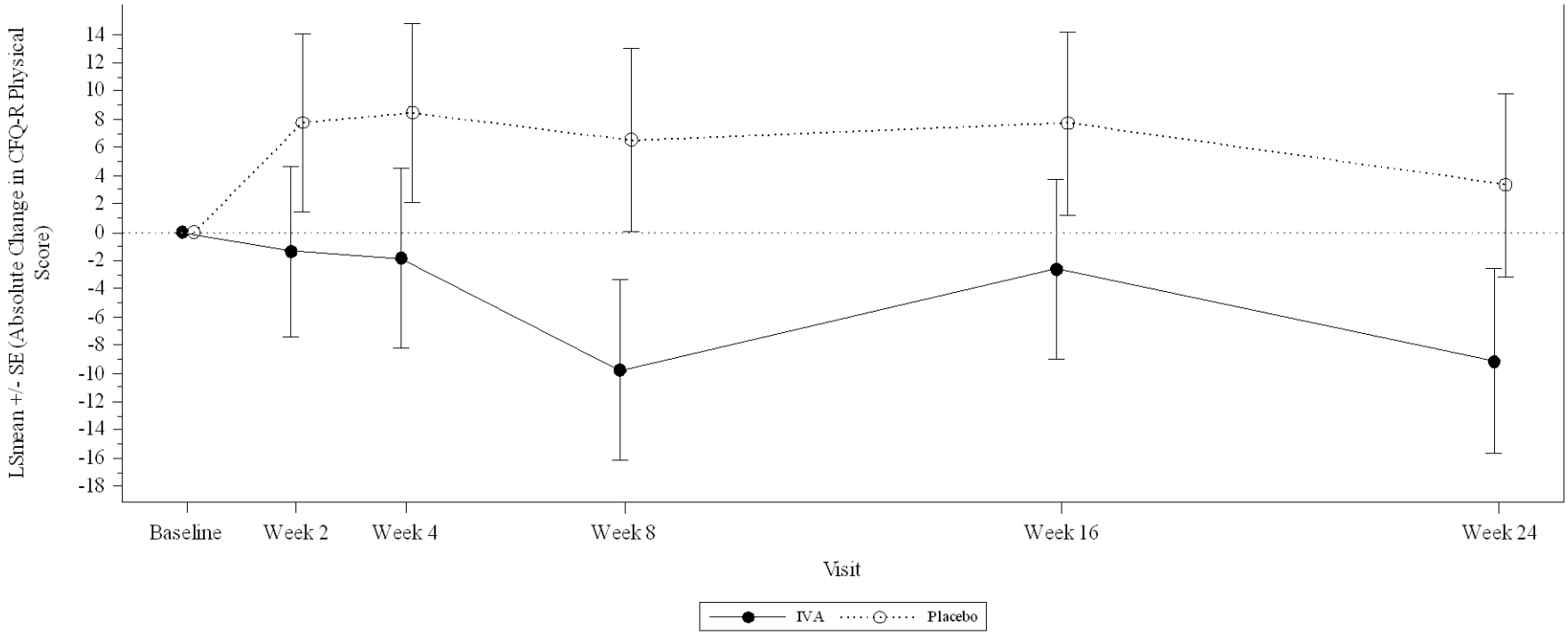
a: Eine höhere Punktzahl einer Domäne bedeutet eine bessere Lebensqualität.
b: MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des Scores in der jeweiligen Domäne, des $FEV_{1\%}$ und des Alters.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]

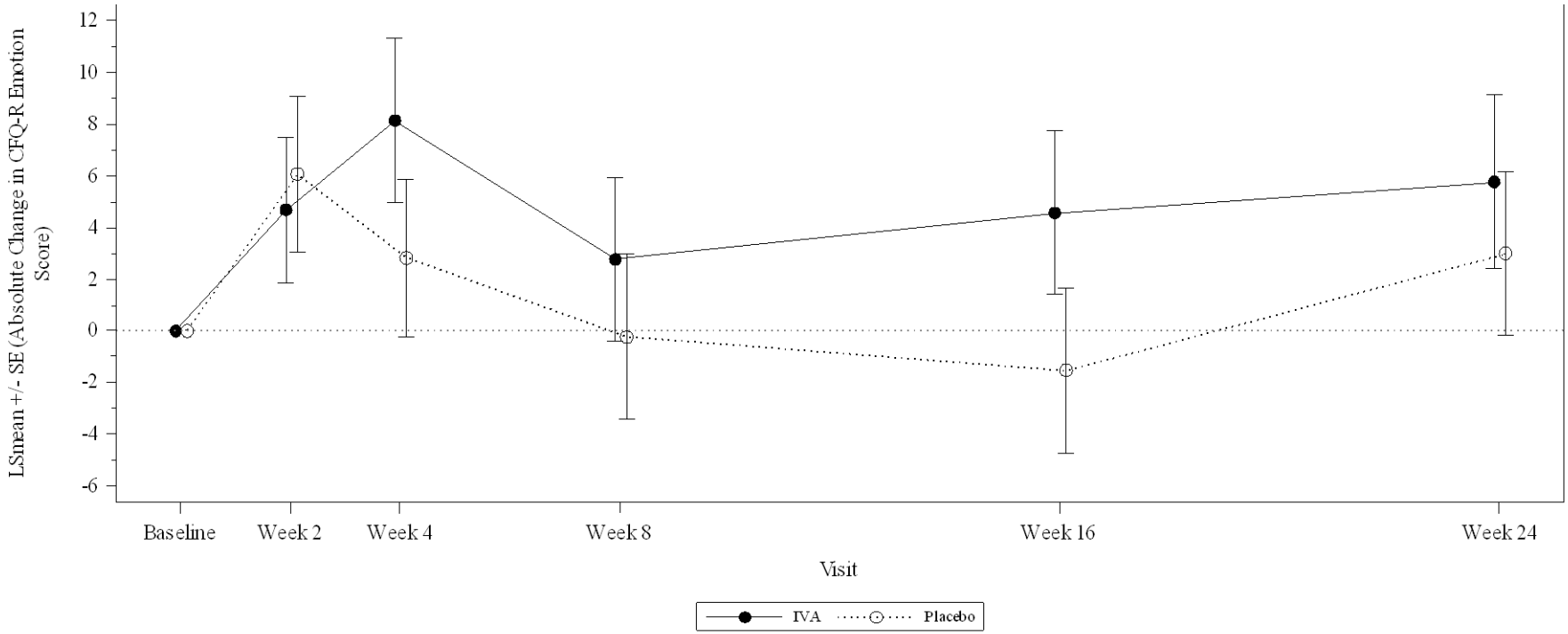
Hinsichtlich der Veränderung in den CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität der Patienten ergaben sich durchweg keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-56). Die Abbildungen 4-6 bis 4-11 stellen den Verlauf über die einzelnen Visiten jeweils grafisch dar.

Zudem zeigten sich bei den Patienten, die anschließend in der Rollover-Studie VX12-770-112 mit Ivacaftor behandelt wurden, im Verlauf dieser Studie hinsichtlich der CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität keine nennenswerten Verbesserungen oder Verschlechterungen (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.19).



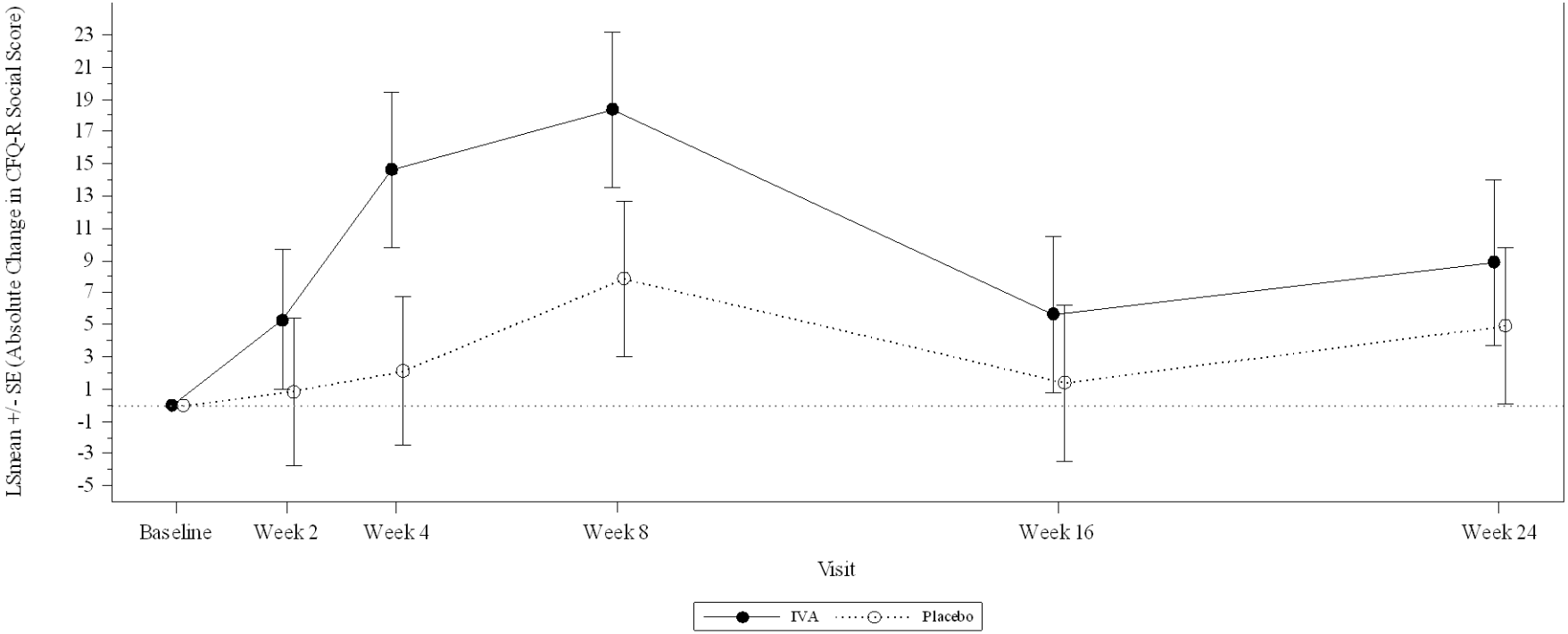
	Number of Subjects					
IVA	9	9	7	7	8	6
Placebo	8	8	8	8	7	7

Abbildung 4-6: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)



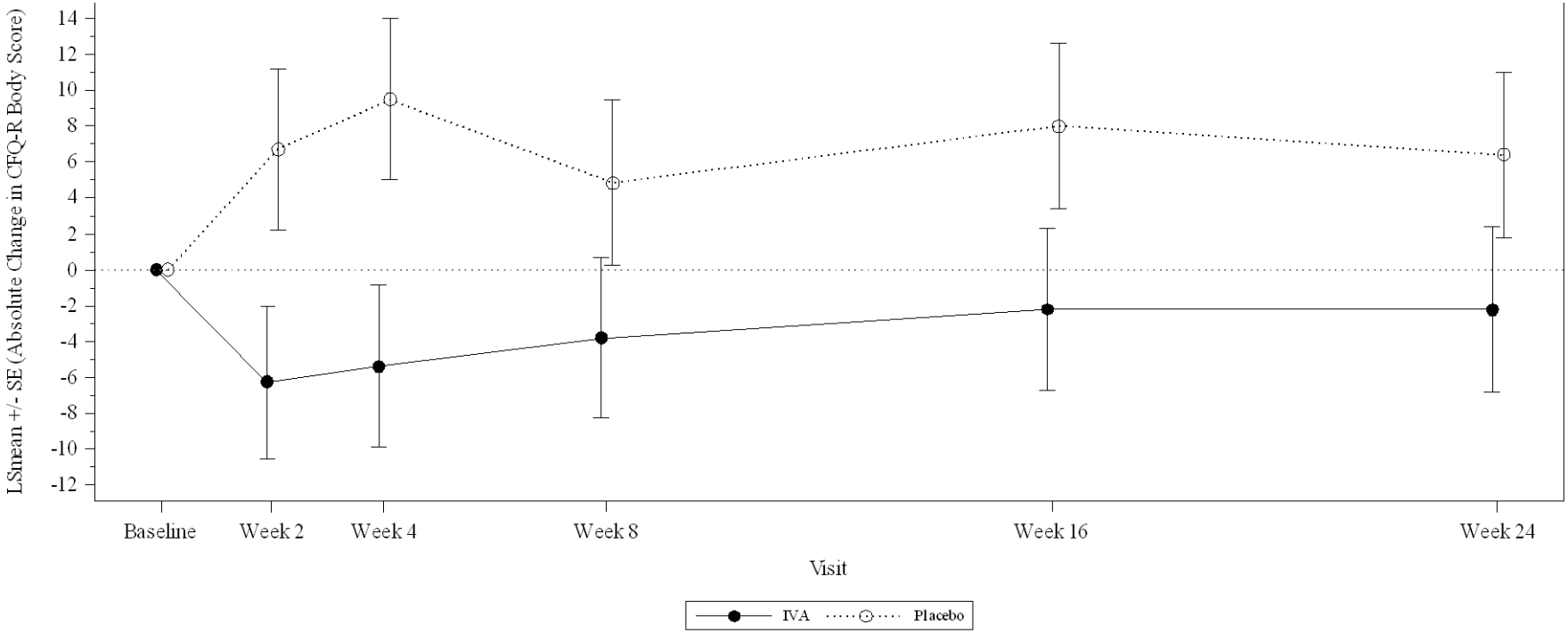
Number of Subjects						
IVA	9	9	7	7	8	6
Placebo	8	8	8	8	7	7

Abbildung 4-7: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)



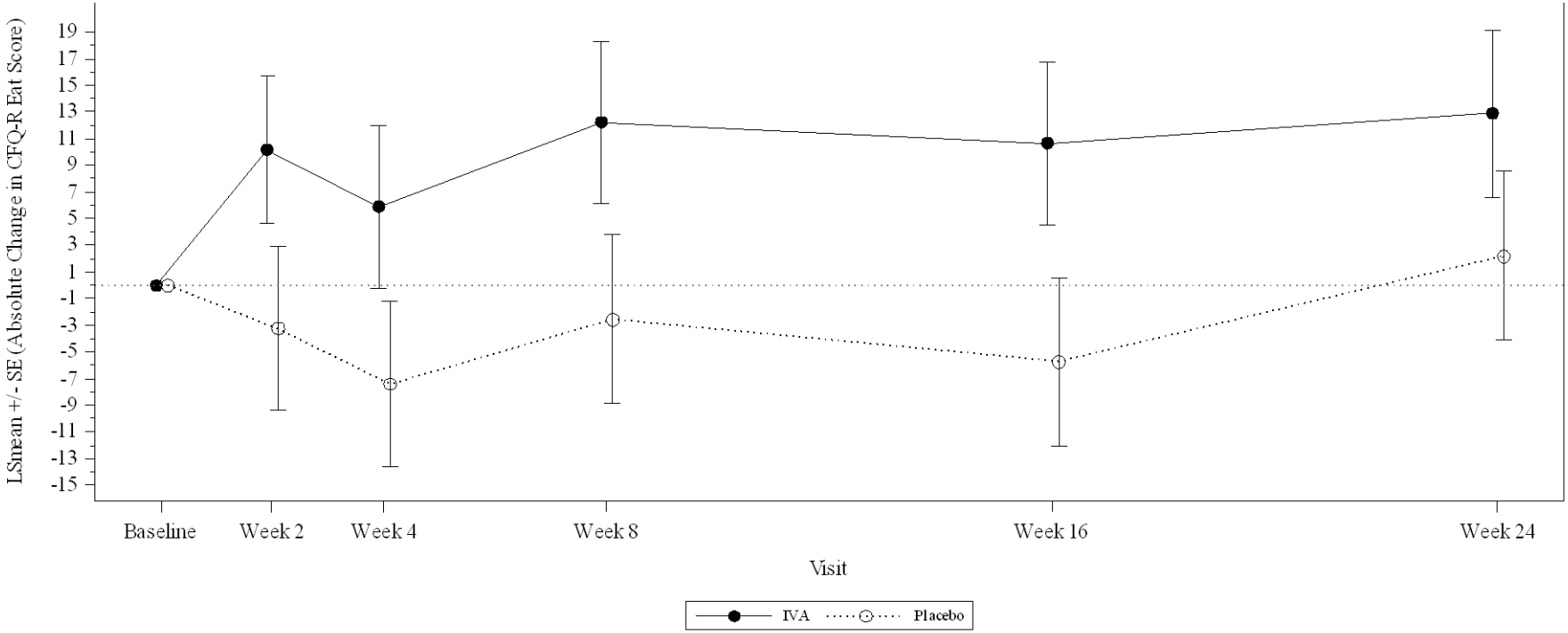
Number of Subjects						
IVA	9	9	7	7	8	6
Placebo	8	8	8	8	7	7

Abbildung 4-8: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Soziale Einschränkungen“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)



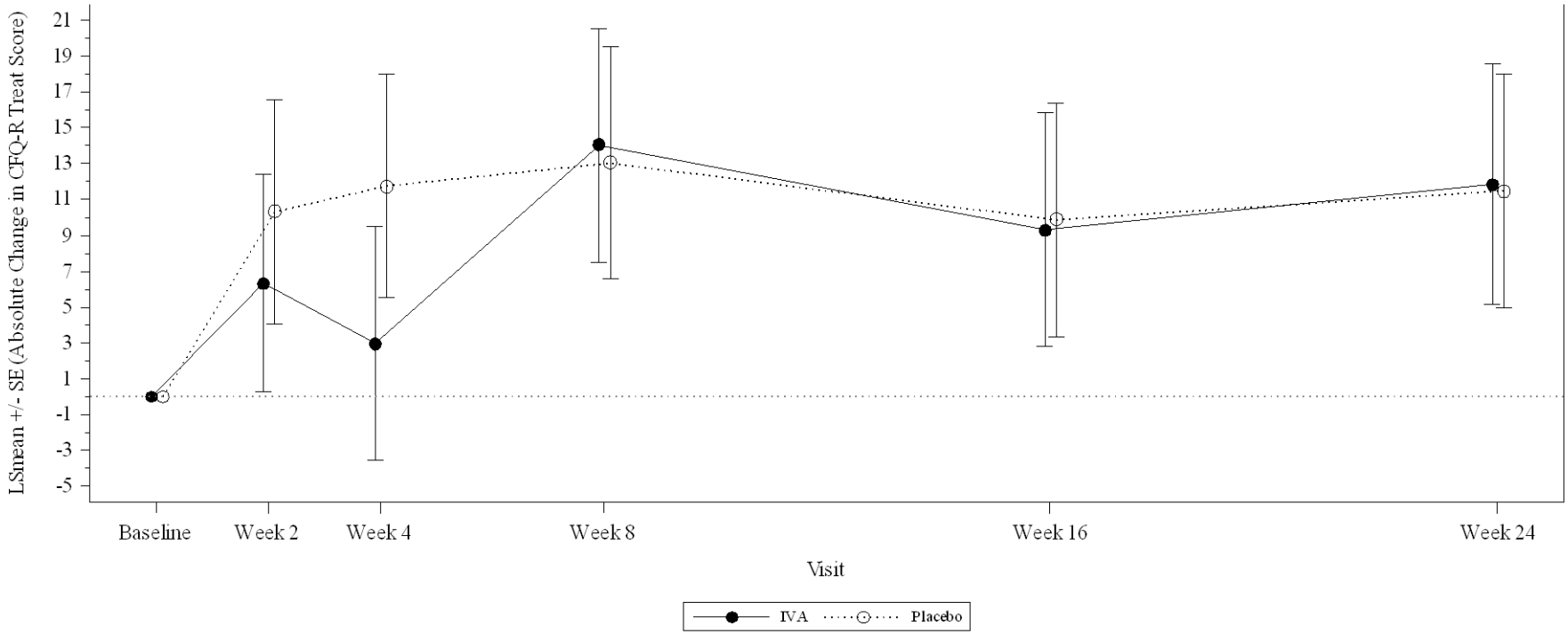
Number of Subjects						
IVA	9	9	7	7	8	6
Placebo	8	8	8	8	7	7

Abbildung 4-9: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)



	Number of Subjects					
IVA	9	9	7	7	8	6
Placebo	8	8	8	8	7	7

Abbildung 4-10: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)



Number of Subjects						
IVA	9	9	7	7	8	6
Placebo	8	8	8	8	7	7

Abbildung 4-11: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX11-770-110 – relevante Teilpopulation, FAS)

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.12 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 4-57: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	UE wurden im gesamten Studienzeitraum bis einschließlich des Follow-up erfasst. Als UE definiert war 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 den ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 24 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 4 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Dargestellt werden pro Studienarm die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem UE. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. 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 4-58: 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

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. Die Erhebung von UE erfolgte im Studienzentrum bei den Visiten basierend auf den Angaben des Patienten oder klinisch signifikanten Untersuchungsergebnissen. Die Verblindung aller beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-59: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
IVA	10	8 (80,0)	0,80 [0,59; 1,09], 0,1582	k. A.	−0,20 [−0,45; 0,05], 0,1138
PLA	9	9 (100,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Mit Ausnahme von 2 Patienten im Ivacaftor-Arm trat im Studienverlauf bei allen Patienten mindestens ein UE auf (Tabelle 4-59). In Bezug auf diesen Endpunkt ergibt sich somit kein Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Ergebnisse der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 sowie der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 werden zusätzlich im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt.

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE 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 4-60: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Definition von SUE basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den Angaben in Tabelle 4-57. Als SUE definiert war jedes UE, bei dem mindestens eines der folgenden Kriterien 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) Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 24 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 4 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Die Darstellung der SUE erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]

Studie	Operationalisierung
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE 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

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. Die Erhebung von UE erfolgte im Studienzentrum bei den Visiten basierend auf den Angaben des Patienten oder klinisch signifikanten Untersuchungsergebnissen. Die Bestimmung von schwerwiegenden UE erfolgte nach standardisierten Kriterien basierend auf den Angaben des Prüfarztes. Die Verblindung aller beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-62: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Im Ivacaftor-Arm trat bei 1 Patienten (10 %) ein SUE auf. Im Placebo-Arm wurden keine SUE beobachtet (Tabelle 4-62). Ein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ergibt sich hieraus nicht.

Der betroffene Patient im Ivacaftor-Arm wies eine schwerwiegende „Obstipation“ (PT) auf (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.18).

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) 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 4-63: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Definition von schweren UE basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den Angaben in Tabelle 4-57. Als schwere UE sind UE von Grad ≥ 3 definiert. Der Schweregrad der UE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mithilfe der NCI-CTCAE Version 4.0 vorgenommen. Bei der Beurteilung der Schwere von UE bei Kindern sollte der Prüfarzt berücksichtigen, dass die Referenzbereiche bei Kindern von denen in den CTCAE enthaltenen Angaben abweichen können. UE von CTCAE-Grad 4 und 5 wurden in den Studien

Studie	Operationalisierung
	unter Grad 4 („lebensbedrohlich“) zusammengefasst. Für die Klassifizierung von UE, die nicht in den CTCAE Version 4.0 enthalten waren, wurden im Studienprotokoll entsprechende Vorgaben festgelegt (vgl. Tabelle 4-10). Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 24 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 4 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Die Darstellung der schweren UE erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem schweren UE. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. 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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) 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

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. Die Erhebung von UE erfolgte im Studienzentrum bei den Visiten basierend auf den Angaben des Patienten oder klinisch signifikanten Untersuchungsergebnissen. Die Feststellung des Schweregrads erfolgte nach standardisierten Kriterien basierend auf den Angaben des Prüfarztes. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher

als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-65: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Im Ivacaftor-Arm wurden keine schweren UE beobachtet. Im Placebo-Arm trat bei 1 Patienten (11 %) ein schweres UE auf (Tabelle 4-65). Ein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ergibt sich hieraus nicht.

Der betroffene Patient im Placebo-Arm wies ein schweres UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ auf (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.18).

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad 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 4-66: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Definition der UE basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den Angaben in Tabelle 4-57. Der Schweregrad der UE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mithilfe der NCI-CTCAE Version 4.0 vorgenommen. Bei der Beurteilung der Schwere von UE bei Kindern sollte der Prüfarzt berücksichtigen, dass die Referenzbereiche bei Kindern von den in den CTCAE enthaltenen Angaben abweichen können. UE von CTCAE-Grad 4 und 5 wurden in den Studien unter Grad 4 („lebensbedrohlich“) zusammengefasst. Für die Klassifizierung von UE, die nicht in den CTCAE Version 4.0 enthalten waren, wurden im Studienprotokoll entsprechende Vorgaben festgelegt (vgl. Tabelle 4-10). Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 24 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 4 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Die Darstellung der UE nach Schweregrad erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem UE unterteilt nach Schweregrad. Dabei wurde bei Patienten mit mehreren UE unterschiedlicher Schwere ausschließlich der maximale Schweregrad berücksichtigt, sodass die Patienten nur einmal gezählt wurden. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. 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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad 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

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. Die Erhebung von UE erfolgte im Studienzentrum bei den Visiten basierend auf den Angaben des Patienten oder klinisch signifikanten Untersuchungsergebnissen. Die Feststellung des Schweregrads erfolgte nach standardisierten Kriterien basierend auf den Angaben des Prüfarztes. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-68: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
Grad 1					
IVA	10	3 (30,0)	0,45 [0,16; 1,29], 0,1374	0,21 [0,03; 1,49], 0,1190	−0,37 [−0,79; 0,05], 0,0863
PLA	9	6 (66,7)			
Grad 2					
IVA	10	5 (50,0)	2,25 [0,57; 8,86], 0,2461	3,50 [0,47; 25,90], 0,2199	0,28 [−0,13; 0,69], 0,1864
PLA	9	2 (22,2)			
Grad 3					
IVA	10	0	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Grad 4					
IVA	10	0	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	9	0			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

In der Studie VX11-770-110 traten weder im Ivacaftor- noch im Placebo-Arm UE von Grad 4 auf. Im Ivacaftor-Arm wurden keine UE von Grad 3 beobachtet; im Placebo-Arm zeigte 1 Patient (11 %) ein UE von Grad 3. Bei allen übrigen Patienten traten ausschließlich moderate (Grad 2) oder milde (Grad 1) UE auf. Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden diesbezüglich nicht festgestellt (Tabelle 4-68).

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, 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 4-69: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Definition von UE, die zum Therapieabbruch führten, basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den Angaben in Tabelle 4-57. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 24 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 4 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Die Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten, erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. 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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, 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

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. Die Erhebung von UE erfolgte im Studienzentrum bei den Visiten basierend auf den Angaben des Patienten oder klinisch signifikanten Untersuchungsergebnissen. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-71: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
PLA	9	0 (0,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in Studie VX11-770-110 nicht auf (Tabelle 4-71).

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, 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 4-72: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Definition von UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den Angaben in Tabelle 4-57. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines UE und der Studienmedikation bestand, wurde vom Prüfarzt bewertet. Die Bewertung des Prüfarztes umfasste die folgenden Kategorien, die im Studienprotokoll anhand entsprechender Vorgaben definiert waren (siehe Tabelle 4-11): • Zusammenhang besteht • Zusammenhang besteht möglicherweise • Zusammenhang unwahrscheinlich • kein Zusammenhang Bei der Analyse der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert sind, wurden UE mit der Klassifikation „Zusammenhang besteht“ oder „Zusammenhang besteht möglicherweise“ berücksichtigt. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 24 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 4 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Die Darstellung der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem UE, das mit der Studienmedikation assoziiert war. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. 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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, 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

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. Die Erhebung von UE erfolgte im Studienzentrum bei den Visiten basierend auf den Angaben des Patienten oder klinisch signifikanten Untersuchungsergebnissen. Der kausale Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation wurde durch den Prüfarzt bewertet. Die Verblindung aller beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-74: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
IVA	10	1 (10,0)	0,18 [0,03; 1,26], 0,0846	0,09 [0,01; 1,03], 0,0527	−0,46 [−0,83; −0,08], 0,0170
PLA	9	5 (55,6)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Bei 1 Patienten im Ivacaftor-Arm (10 %) und 5 Patienten im Placebo-Arm (56 %) traten UE auf, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (Tabelle 4-74). Ein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ergibt sich hieraus nicht.

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

4.3.1.3.18 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 4-75: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Die Definition von UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den Angaben in Tabelle 4-57. Alle UE wurden im Rahmen der Studienauswertung gemäß MedDRA Version 15.1 nach SOC und PT kodiert. Die Definition von schwerwiegenden und schweren UE entspricht den Angaben in Tabelle 4-60 bzw. Tabelle 4-63. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 24 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 4 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT umfasst folgende Analysen[a]: • UE insgesamt (unabhängig vom Schweregrad) unterteilt nach SOC und PT • SUE unterteilt nach SOC und PT • Schwere UE (Grad ≥ 3) unterteilt nach SOC und PT • UE pro Schweregrad unterteilt nach SOC und PT Dargestellt werden pro Studienarm für jede aufgetretene SOC und PT die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE. Bei der Darstellung pro Schweregrad wurde bei Patienten, bei denen ein Ereignis mehr als einmal auftrat, jeweils ausschließlich der maximale Schweregrad berücksichtigt, sodass die Patienten nur einmal gezählt wurden. Als Effektmaße wurden RR, OR und RD mittels Vierfeldertafel berechnet.

Studie	Operationalisierung
	Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[b]
a: Aufgrund der kleinen Fallzahl (N = 10 im Ivacaftor-Arm, N = 9 im Placebo Arm), überschreiten alle Ereignisse, die bei mindestens 1 Patienten auftraten, die vorgegebenen Schwellenwerte von 10 % bzw. 5 % pro Studienarm. Somit werden alle aufgetretenen UE vollständig nach SOC und PT präsentiert. b: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. 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 4-76: 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

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. Die Erhebung von UE erfolgte im Studienzentrum bei den Visiten basierend auf den Angaben des Patienten oder klinisch signifikanten Untersuchungsergebnissen. Die Bestimmung von schwerwiegenden UE und die Feststellung des Schweregrads erfolgten nach standardisierten Kriterien basierend auf den Angaben des Prüfarztes. Der kausale Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation wurde ebenfalls durch den Prüfarzt bewertet. Die Verblindung aller beteiligten Endpunkterheber war gewährleistet. Mit Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm, der nicht mit der Studienmedikation behandelt wurde, berücksichtigt die Analyse alle Patienten gemäß Randomisierung. Das ITT-Prinzip wird daher als hinreichend umgesetzt betrachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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 4-77: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
IVA	10	2 (20,0)	0,36 [0,09; 1,42], 0,1440	0,20 [0,03; 1,53], 0,1206	−0,36 [−0,76; 0,05], 0,0880
PLA	9	5 (55,6)			
Husten (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Schmerzen im Oropharynx (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Rhinorrhoe (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Nasenverstopfung (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Lungenrasseln (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Nasenödeme (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
IVA	10	4 (40,0)	0,90 [0,31; 2,58], 0,8446	0,83 [0,13; 5,17], 0,8447	−0,04 [−0,49; 0,40], 0,8446
PLA	9	4 (44,4)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Sinusitis (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Träger einer bakteriellen Erkrankung (PT)					
IVA	10	2 (20,0)	k. A.	k. A.	0,20 [−0,05; 0,45], 0,1138
PLA	9	0 (0,0)			
Grippe (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Lippeninfektion (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Otitis media (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
virale Infektion der oberen Atemwege (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Bronchitis (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Ohreninfektion (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Scharlach (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Infektion der oberen Atemwege (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Windpocken (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
IVA	10	4 (40,0)	1,20 [0,36; 3,97], 0,7651	1,33 [0,20; 8,71], 0,7638	0,07 [−0,37; 0,50], 0,7626
PLA	9	3 (33,3)			
Schmerzen Oberbauch (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Abdominalschmerz (PT)					
IVA	10	2 (20,0)	k. A.	k. A.	0,20 [−0,05; 0,45], 0,1138
PLA	9	0 (0,0)			
Obstipation (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Diarrhoe (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Erbrechen (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Übelkeit (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
IVA	10	2 (20,0)	0,60 [0,13; 2,82], 0,5173	0,50 [0,06; 4,00], 0,5134	−0,13 [−0,53; 0,26], 0,5086
PLA	9	3 (33,3)			
Fieber (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	0,30 [0,04; 2,39], 0,2557	0,22 [0,02; 2,67], 0,2360	−0,23 [−0,59; 0,13], 0,2037
PLA	9	3 (33,3)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
grippeähnliche Erkrankung (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,33 [−0,64; −0,03], 0,0339
PLA	9	3 (33,3)			
Kontaktdermatitis (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Ekzem (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
einwachsender Nagel (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
IVA	10	2 (20,0)	0,90 [0,16; 5,13], 0,9056	0,88 [0,10; 7,95], 0,9056	−0,02 [−0,39; 0,35], 0,9057
PLA	9	2 (22,2)			
Kopfschmerz (PT)					
IVA	10	2 (20,0)	0,90 [0,16; 5,13], 0,9056	0,88 [0,10; 7,95], 0,9056	−0,02 [−0,39; 0,35], 0,9057
PLA	9	2 (22,2)			
Untersuchungen (SOC)					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Alaninaminotransferase erhöht (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Bilirubin im Blut erhöht (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			

Studien-arm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert	OR [95 %-KI], p-Wert	RD [95 %-KI], p-Wert
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,22 [−0,49; 0,05], 0,1088
PLA	9	2 (22,2)			
Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,22 [−0,49; 0,05], 0,1088
PLA	9	2 (22,2)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Periorbitale Blutung (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Bänderzerrung (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Muskelzerrung (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Ohrschmerzen (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			

Studien-arm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert	OR [95 %-KI], p-Wert	RD [95 %-KI], p-Wert
Arthralgie (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Eisenmangel (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Obstipation (PT)					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ (schwere UE, Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
Untersuchungen (SOC) – Alaninaminotransferase erhöht (PT)					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT über 24 Wochen“ (unterteilt nach Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-arm	**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 – relevante Teilpopulation, Safety Set					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,30 [0,04; 2,39], 0,2557	0,22 [0,02; 2,67], 0,2360	−0,23 [−0,59; 0,13], 0,2037
PLA	9	3 (33,3)			
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Husten (PT)					
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Schmerzen im Oropharynx (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Rhinorrhoe (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Nasenverstopfung (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Lungenrasseln (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Nasenödeme (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,30 [0,04; 2,39], 0,2557	0,22 [0,02; 2,67], 0,2360	−0,23 [−0,59; 0,13], 0,2037
PLA	9	3 (33,3)			
Grad 2					
IVA	10	3 (30,0)	2,70 [0,34; 21,53], 0,3484	3,43 [0,29; 40,95], 0,3302	0,19 [−0,16; 0,54], 0,2908
PLA	9	1 (11,1)			
Sinusitis (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Träger einer bakteriellen Erkrankung (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Grippe (PT)					
Grad 2					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Lippeninfektion (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Otitis media (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
virale Infektion der oberen Atemwege (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Bronchitis (PT)					
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Ohreninfektion (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Scharlach (PT)					
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Infektion der oberen Atemwege (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Windpocken (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	3 (30,0)	0,90 [0,24; 3,38], 0,8760	0,86 [0,12; 5,94], 0,8760	−0,03 [−0,45; 0,39], 0,8761
PLA	9	3 (33,3)			
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Schmerzen Oberbauch (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,45 [0,05; 4,16], 0,4818	0,39 [0,03; 5,21], 0,4758	−0,12 [−0,45; 0,21], 0,4668
PLA	9	2 (22,2)			
Abdominalschmerz (PT)					
Grad 1					
IVA	10	2 (20,0)	k. A.	k. A.	0,20 [−0,05; 0,45], 0,1138
PLA	9	0 (0,0)			
Obstipation (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Diarrhoe (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Erbrechen (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Übelkeit (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	2 (20,0)	0,60 [0,13; 2,82], 0,5173	0,50 [0,06; 4,00], 0,5134	−0,13 [−0,53; 0,26], 0,5086
PLA	9	3 (33,3)			
Fieber (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,30 [0,04; 2,39], 0,2557	0,22 [0,02; 2,67], 0,2360	−0,23 [−0,59; 0,13], 0,2037
PLA	9	3 (33,3)			
grippeähnliche Erkrankung (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,22 [−0,49; 0,05], 0,1088
PLA	9	2 (22,2)			
Grad 2					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Kontaktdermatitis (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Ekzem (PT)					
Grad 2					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
einwachsender Nagel (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	2 (20,0)	0,90 [0,16; 5,13], 0,9056	0,88 [0,10; 7,95], 0,9056	−0,02 [−0,39; 0,35], 0,9057
PLA	9	2 (22,2)			
Kopfschmerz (PT)					
Grad 1					
IVA	10	2 (20,0)	0,90 [0,16; 5,13], 0,9056	0,88 [0,10; 7,95], 0,9056	−0,02 [−0,39; 0,35], 0,9057
PLA	9	2 (22,2)			
Untersuchungen (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Grad 3					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Alaninaminotransferase erhöht (PT)					
Grad 3					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Bilirubin im Blut erhöht (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt (PT)					
Grad 2					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,22 [−0,49; 0,05], 0,1088
PLA	9	2 (22,2)			
Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,22 [−0,49; 0,05], 0,1088
PLA	9	2 (22,2)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	0,90 [0,07; 12,38], 0,9372	0,89 [0,05; 16,66], 0,9372	−0,01 [−0,29; 0,27], 0,9373
PLA	9	1 (11,1)			
Periorbitale Blutung (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Bänderzerrung (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			

Studien-arm	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert**	**OR [95 %-KI], p-Wert**	**RD [95 %-KI], p-Wert**
Muskelzerrung (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Ohrschmerzen (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Arthralgie (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)					
Grad 1					
IVA	10	0 (0,0)	k. A.	k. A.	−0,11 [−0,32; 0,09], 0,2888
PLA	9	1 (11,1)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			
Eisenmangel (PT)					
Grad 1					
IVA	10	1 (10,0)	k. A.	k. A.	0,10 [−0,09; 0,29], 0,2918
PLA	9	0 (0,0)			

Studien-arm	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert	OR [95 %-KI], p-Wert	RD [95 %-KI], p-Wert
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]					

Auf Ebene einzelner SOC und PT ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-77 bis 4-80).

Auf Ebene der SOC waren Patienten am häufigsten von „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (20 % im Ivacaftor-Arm, 56 % im Placebo-Arm), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (40 % im Ivacaftor-Arm, 44 % im Placebo-Arm), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (40 % im Ivacaftor-Arm, 33 % im Placebo-Arm) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (20 % im Ivacaftor-Arm, 33 % im Placebo-Arm) betroffen.

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.

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.

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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. [20]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

[20] unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-81: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-82 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Nicht zutreffend, da für Studie VX11-770-110 aufgrund der kleinen Stichprobengröße keine Subgruppenanalysen dargestellt werden.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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 4-83: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
VX11-770-110	[105-108]	[104]	[6, 40]

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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 4-84: 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 drei 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

Tabelle 4-86: 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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)**
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden.

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 4.3.1.3.19.***

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4-91: 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 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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 4.3.1.3.19.***

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX12-770-112	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 104 Wochen Follow-up: 4 Wochen	Ivacaftor-Arm (Ivacaftor 150 mg q12h) Beobachtungsarm (keine Intervention, nur Dokumentation)
VX15-770-122	ja	ja	laufend	36 Monate retrospektiv; 36 Monate prospektiv	Ivacaftor-Kohorte (keine Intervention, nur Dokumentation) Historische Kohorte (keine Intervention, nur Dokumentation)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Stand der Information: 05.05.2020

Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Nicht zutreffend, da keine bibliografische Literaturrecherche vorgenommen wurde, um weitere Untersuchungen zu identifizieren.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Nicht zutreffend, da keine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken vorgenommen wurde, um weitere Untersuchungen zu identifizieren.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Nicht zutreffend, da keine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen wurde, um weitere Untersuchungen zu identifizieren.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-95: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
VX12-770-112	ja	ja	nein	ja [41]	ja [111-114]	ja [104]
VX15-770-122	ja	ja	nein	ja [43, 115]	ja [116, 117]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-96: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX12-770-112	Rollover-Studie, Phase III, zweiarmig, nicht verblindet, nicht randomisiert	Patienten mit CF im Alter ≥ 6 Jahre; vorherige Teilnahme an einer von drei Interventionsstudien mit Ivacaftor:[a] - VX11-770-110 - VX12-770-111 - VX12-770-113	Ivacaftor-Arm:[b] • Ivacaftor (N = 121) davon relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre und vorherige Teilnahme an Studie VX11-770-110): • Ivacaftor (N = 15) Beobachtungsarm:[b] • Keine Intervention, nur Dokumentation (N = 4)	Studiendauer: • Behandlung: 104 Wochen • Follow-up: 4 Wochen nach der letzten Dosis Abschluss der Datenerfassung: 04/2016	34 Zentren in Europa (BE, FR, UK) und USA; 02/2013 - 04/2016	Primärer Endpunkt: • Sicherheit (UE, Laboruntersuchungen, EKGs, Augenuntersuchungen, Vitalparameter) Weitere relevante Endpunkte: • Veränderung des $FEV_{1\%}$ • Pulmonale Exazerbationen • Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß • BMI z-Score • Veränderung in den einzelnen Domänen des CFQ-R

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX15-770-122	Beobachtungs-studie, Phase IV, registerbasiert, nicht interventionell[c]	Patienten mit CF und einer R117H-Mutation auf mind. einem Allel des CFTR-Gens Ivacaftor-Kohorte: Patienten im CFF-Patientenregister mit Ivacaftor-Behandlungsbeginn von 2015 bis 2016 Historische Kohorte: Patienten im CFF-Patientenregister ohne Ivacaftor-Behandlung von 2009 bis 2011	Ivacaftor-Kohorte: • Keine Intervention, nur Dokumentation (N = 368) davon relevante Teilpopulationen: • Alter 6 bis < 18 Jahre (N = 107) • Alter 2 bis < 6 Jahre (N = 65) Historische Kohorte: • Keine Intervention, nur Dokumentation (N = 518)	Beobachtungsdauer Ivacaftor-Kohorte: 36 Monate vor Behandlungsbeginn (retrospektiv), 36 Monate ab Behandlungsbeginn (prospektiv) Beobachtungsdauer Historische Kohorte: 36 Monate ab 01/2019 (retrospektiv) Datenschnitte:[d] • Interim 1: 12/2017 • Interim 2: 12/2019 • Finale Analyse: 12/2020	Evidenz aus dem Versorgungsalltag in den USA; 12/2015 - 12/2020 (geplantes Fertigstellungs-datum der finalen Analyse)	Relevante Endpunkte:[e] • $FEV_{1\%}$ • Pulmonale Exazerbationen • BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score • Besondere Komplikationen • Mortalität

a: Studie VX11-770-110: Patienten mit R117H-Mutation; Studie VX12-770-111: Patienten mit non-G551D-Gating-Mutation; Studie VX12-770-113: Patienten mit diversen Restfunktionsmutationen
b: Zur Teilnahme am Ivacaftor-Arm durften Patienten ihre jeweils vorherige Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben. Patienten aus Studie VX12-770-113 mussten außerdem im Rahmen dieser Studie ein Response-Kriterium erreicht haben. Patienten aus Studie VX11-770-110 und Studie VX12-770-111, die nicht am Ivacaftor-Arm der Studie VX12-770-112 teilnehmen wollten, konnten stattdessen am Beobachtungsarm teilnehmen, sofern sie in ihrer jeweils vorherigen Studie für mindestens 4 Wochen eine Behandlung mit Ivacaftor erhalten hatten.
c: In eine gemäß Protokoll geplante Interventionskohorte wurden keine Patienten eingeschlossen, da eine Ivacaftor-Behandlung bereits allen Patienten zur Verfügung stand.
d: Geplantes Fertigstellungsdatum der Analysen zur Einreichung bei der FDA jeweils ein Jahr nach dem Datum des Datenschnitts
e: Für Studie VX15-770-122 wurden keine primären und sekundären Endpunkte definiert.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Studienbericht der Studie VX12-770-112 [41]; Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]; erster und zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43, 115]

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**IVA**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika***
VX12-770-112 (Ivacaftor-Arm)	Ivacaftor 150 mg oral q 12 h + BSC[a]	Behandlungsdauer: 104 Wochen Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fetthaltigen Nahrungsmitteln einzunehmen, wie z. B. einer fettreichen, kalorienreichen Standardmahlzeit oder einem Snack.
VX15-770-122 (Ivacaftor-Kohorte)	Keine Intervention: Die beobachteten Patienten erhielten Ivacaftor im Rahmen ihrer Routinebehandlung.	Behandlungsbeginn: 2015 - 2016 Es bestehen bzgl. der Behandlung keine weiteren Protokollvorgaben.
a: Es bestanden keine Einschränkungen hinsichtlich zusätzlicher CF-Medikation. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VX12-770-112 (relevante Teilpopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX12-770-112 Relevante Teilpopulation, FAS	**IVA (N = 15)**
Baseline-Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
männlich	7 (46,7)
weiblich	8 (53,3)
Alter [Jahre]	
MW ± SD	9,4 ± 1,8
Körpergröße [cm]	
MW ± SD	140,0 ± 13,1
Körpergewicht, [kg]	
MW ± SD	35,7 ± 12,3
BMI [kg/m^2]	
MW ± SD	17,6 ± 2,7
BMI z-Score	
MW ± SD	0,2 ± 0,7
Abstammung, n (%)	
kaukasisch	15 (100)
Ethnie, n (%)	
nicht hispanisch	15 (100)

Studie VX12-770-112 **Relevante Teilpopulation, FAS**	**IVA** **(N = 15)**
Region, n (%)	
Nordamerika	13 (86,7)
Europa	2 (13,3)
Genotyp, n (%)	
R117H/R117H	1 (6,7)
R117H/2184insA	1 (6,7)
R117H/delF508	13 (86,7)
$FEV_{1\%}$, n (%)	
< 70 %	1 (6,7)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	5 (33,3)
> 90 %	9 (60,0)
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)	
MW ± SD	61,8 ± 25,0[a]
Therapie- und Studienabbrüche	
Therapieabbruch, n (%)	
Gesamt	11 (73,3)
- Kommerzielle Verfügbarkeit von Ivacaftor	8 (53,3)
- Lost to Follow-up	2 (13,3)
- UE	1 (6,7)
Studienabbruch, n (%)	
Gesamt	11 (73,3)
- Kommerzielle Verfügbarkeit von Ivacaftor	8 (53,3)
- Lost to Follow-up	2 (13,3)
- UE	1 (6,7)
Behandlungsdauer	
Behandlungsdauer bis zur letzten absolvierten Visite[b] [Wochen]	
MW ± SD	73,3 ± 31,3

a: Bei 1 Patienten im Ivacaftor-Arm fehlen Angaben zur Chloridkonzentration im Schweiß.
b: Berechnung basierend auf dem geplanten Zeitpunkt der letzten absolvierten Visite in der Behandlungsphase.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VX15-770-122 (relevante Teilpopulationen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX15-770-122 **Relevante Teilpopulationen**	**IVA** **Alter 2 bis < 6 Jahre** **(N = 65)**	**IVA** **Alter 6 bis < 18 Jahre** **(N = 107)**
Baseline-Charakteristika		
Geschlecht		
männlich	43 (67,2)[a]	55 (50,5)[a]
weibliche	21 (32,8) [a]	54 (49,5)[a]
Alter		
MW ± SD	3,9 ± 1,1[a]	11,1 ± 3,4[a]
Köpergröße [cm]		
MW ± SD	101,7 ± 8,8[b]	144,1 ± 19,8[b]
Köpergröße z-Score		
MW ± SD	0,2 ± 1,0[b]	0,0 ± 1,0[b]
Körpergewicht [kg]		
MW ± SD	17,3 ± 3,6[b]	42,7 ± 18,2[b]
Körpergewicht z-Score		
MW ± SD	0,4 ± 1,0[b]	0,4 ± 1,0[b]
BMI z-Score		
MW ± SD	0,5 ± 1,1[b]	0,5 ± 1,0[b]
Abstammung/Ethnie, n (%)		
kaukasisch/nicht hispanisch	62 (96,9)[a]	106 (97,2)[a]
andere	2 (3,1)[a]	3 (2,8)[a]
Poly-T Status auf dem R117H-Allel		
5T	13 (20,3)[a]	16 (14,7)[a]
7T	19 (29,7) [a]	16 (14,7)[a]
9T	1 (1,6) [a]	2 (1,8)[a]
Nicht 5T	4 (6,3) [a]	1 (0,9)[a]
keine Angabe	27 (42,2)[a]	74 (67,9)[a]
$FEV_{1\%}$		
< 70 %	0	2 (1,8)[a]
≥ 70 % bis ≤ 90 %	0	17 (15,6) [a]
> 90 %	0	78 (71,6)[a]
keine Angabe	64 (100)[c, a]	12 (11,0)[a]
Therapie- bzw. Studienabbrüche		
Änderung des Behandlungsstatus[d]		
Dokumentierter Behandlungsabbruch	8 (12,3)	19 (17,8)
Erhalt eines anderen CFTR-Modulators	1 (1,5)	1 (0,9)
Lost to Follow-up	3 (4,6)	4 (3,7)
Tod	1 (1,5)	0

Studie VX15-770-122 **Relevante Teilpopulationen**	**IVA** **Alter 2 bis < 6 Jahre** **(N = 65)**	**IVA** **Alter 6 bis < 18 Jahre** **(N = 107)**
Behandlungsdauer		
Behandlungsdauer [Monate][d]		
MW ± SD	28,5 (13,2)	27,3 (10,0)

a: Die Angaben zu Geschlecht, Alter, Abstammung/Ethnie, Poly-T Status und $FEV_{1\%}$ stammen aus dem ersten Interimsbericht [115], weshalb sich die Analysen, abweichend vom zweiten Interimsbericht, in der Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren auf eine Patientenzahl von N = 64 und in der Altersgruppe von 6 bis < 18 Jahren auf eine Patientenzahl von N = 109 beziehen.
b: Bei 5 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren sowie bei 13 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren sind keine Daten zu Körpergröße, Körpergewicht und BMI verfügbar.
c: Bei Kindern im Alter < 6 Jahren wurde die $FEV_{1\%}$ nicht erhoben.
d: Datenstand der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2018)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]

VX12-770-112

Studiendesign und Durchführung

Die Studie VX12-770-112 ist eine nicht randomisierte, nicht verblindete Rollover-Studie mit zwei Armen (Ivacaftor-Arm und Beobachtungsarm), in die CF-Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor an der Studie VX11-770-110 oder einer von zwei anderen RCT mit Ivacaftor (VX12-770-111 und VX12-770-113) teilgenommen hatten. Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit von Ivacaftor über einen längeren Zeitraum. Voraussetzung für die Teilnahme am Ivacaftor-Arm war, dass die Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation in ihrer vorherigen Studie nicht vorzeitig abgebrochen hatten. Für Patienten aus Studie VX11-770-110 und VX12-770-111, die in ihrer vorherigen Studie mindestens vier Wochen lang Ivacaftor erhalten hatten, bestand alternativ die Möglichkeit zur Teilnahme am Beobachtungsarm.

Patienten im Ivacaftor-Arm erhielten während der Behandlungsphase von 104 Wochen Ivacaftor, 150 mg Filmtabletten, zur Einnahme zweimal täglich, im Abstand von 12 Stunden. Die Einnahme sollte zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit oder einem Snack erfolgen. Nach Therapiebeginn erfolgten während der Behandlungsphase insgesamt 10 Studienvisiten (Woche 2, Woche 12, sowie danach jeweils im Abstand von 12 Wochen bis Woche 104). Nach Abschluss der Behandlung erfolgte eine geplante Nachbeobachtung von 4 Wochen. Alle Patienten, die aus dem Ivacaftor-Arm der Studie VX11-770-110 stammten, hatten mindestens in den 3 Wochen vor dem Behandlungsbeginn in Studie VX12-770-112 kein Ivacaftor erhalten.

Im Beobachtungsarm erhielten Patienten keine Intervention, sondern wurden nach Studienbeginn jeweils nach 1 Jahr und nach 2 Jahren (ab dem Zeitpunkt ihrer letzten Ivacaftor-Dosis) per Telefon nachverfolgt.

Als primärer Endpunkt wurde die Sicherheit von Ivacaftor, bewertet anhand von UE, Laboruntersuchungen, Elektrokardiogrammen (EKGs), Augenuntersuchungen und Vitalparametern,

definiert. Weitere relevante Endpunkte betreffen die Veränderung des $FEV_{1\%}$, die Veränderung des BMI z-Scores, pulmonale Exazerbationen, die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß und die Veränderung in den einzelnen Domänen des CFQ-R.

Die Datenerfassung im Rahmen der Studie VX12-770-112 begann im Februar 2013 und endete im April 2016. Die Analysen im Dossier basieren auf dem finalen Datenstand der Studie.

Insgesamt wurden 121 Patienten in den Ivacaftor-Arm und 4 Patienten in den Beobachtungsarm eingeschlossen. Das FAS und das Safety Set der Studie sind identisch und umfassen beide den gesamten Ivacaftor-Arm, da alle 121 Patienten mindestens eine Dosis Ivacaftor erhielten. Insgesamt enthält der Ivacaftor-Arm 65 Patienten aus der RCT VX11-770-110, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Von diesen 65 Patienten waren 15 Patienten zu Studienbeginn < 18 Jahren alt. Diese Patienten bilden die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entsprechend der Zulassung im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Mithin werden die Ergebnisse nachfolgend ausschließlich für diese Teilpopulation berichtet.

Beschreibung der relevanten Teilpopulation

Baseline-Charakteristika

Insgesamt war in etwa die Hälfte der Teilnehmer in beiden Studienarmen weiblich. Das mittlere Alter betrug 9,4 Jahre. Alle Patienten waren kaukasischer Abstammung und lebten in Nordamerika oder Europa. Der mittlere BMI z-Score von 0,2 deutet auf ein altersgemäßes Wachstum der Kinder hin.

Die meisten Patienten (87 %) wiesen den Genotyp R117H/delF508 auf; bei jeweils 1 Patienten (7 %) lag der Genotyp R117H/2184insA bzw. der Genotyp R117H/R117H vor. Der Großteil der Patienten (60 %) verfügte zu Studienbeginn über einen $FEV_{1\%}$ von mehr als 90 %. Ein Drittel der Patienten (33 %) wies einen $FEV_{1\%}$ zwischen 70 % und 90 % auf. Bei 1 Patienten (7 %) lag der $FEV_{1\%}$ unter 70 %. Die Schweißchlorid-Konzentration betrug durchschnittlich 61,8 mmol/l.

Studien- und Therapieabbrüche

Vier der insgesamt 15 Patienten absolvierten sowohl die 104-wöchige Behandlungsphase als auch die vorgesehene Nachbeobachtung von 4 Wochen planmäßig. Elf der 15 Teilnehmer (73 %) brachen die Therapie und die Studie vorzeitig ab. Häufigster Grund hierfür war die kommerzielle Verfügbarkeit von Ivacaftor (53 %). Des Weiteren konnten 2 Patienten (13 %) nicht mehr nachverfolgt werden. Ein Patient (7 %) brach die Therapie aufgrund eines UE ab.

Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten bis zur letzten geplanten Visite betrug 73,3 Wochen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es bestehen keine Anhaltspunkte, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Vor dem Hintergrund der Studiendurchführung an nordamerikanischen und europäischen Zentren sowie der kaukasischen Abstammung aller

Studienteilnehmer wird daher grundsätzlich von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

VX15-770-122

Studiendesign und Durchführung

Bei der Studie VX15-770-122 handelt es sich um eine registerbasierte, nicht interventionelle Beobachtungsstudie zur Bestätigung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei CF-Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen. In der Studie werden verfügbare Daten aus dem Versorgungsalltag von entsprechenden Patienten aus dem US-amerikanischen CFF-Patientenregister erfasst. Die Studie besteht aus einer Ivacaftor-Kohorte und einer historischen Kohorte.

In die Ivacaftor-Kohorte wurden Patienten mit R117H-Mutation aus dem CFF-Patientenregister eingeschlossen, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 eine Therapie mit Ivacaftor initiierten. Die Daten dieser Patienten sollen für die 36 Monate vor dem Therapiebeginn sowie für die 36 Monate nach dem Therapiebeginn gesammelt werden. Die Erfassung vor Therapiebeginn erfolgte retrospektiv; nach dem Studieneinschluss werden die Patienten prospektiv weiter beobachtet.

Die historische Kohorte umfasst Patienten mit R117H-Mutation, die im Januar 2009 im CFF-Patientenregister erfasst waren und zwischen 2009 und 2011 keine Behandlung mit Ivacaftor erhielten. Die Patienten der historischen Kohorte wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht und $FEV_{1\%}$ mit der Ivacaftor-Kohorte gematcht.

Alle gesammelten Daten in der Beobachtungsstudie VX12-770-112 stammen aus dem CFF-Patientenregister. Alle Patienten in diesem Register sind an einer standardisierten Datenerhebung im Rahmen ihrer routinemäßig erfolgenden klinischen Visiten (ca. 4 pro Jahr) beteiligt. Diese Datenerhebung beinhaltet Lungenfunktionsparameter, mikrobiologische Diagnostik, Laborwerte, Ernährungszustand (Körpergröße und Körpergewicht), Komplikationen, Krankenhausaufenthalte, pulmonale Exazerbationen, Transplantationsstatus, Schwangerschaft und Tod [118]. Alle Angaben wurden von den Zentren über webbasierte standardisierte Bögen an das US-amerikanische CFF-Patientenregister übermittelt.

Relevante Endpunkte in der Studie betreffen den $FEV_{1\%}$, pulmonale Exazerbationen, BMI-, Körpergewicht- und Körpergröße z-Scores, besondere Komplikationen und Mortalität.

Die Studie beinhaltet zwei geplante Interimanalysen, welche bereits durchgeführt wurden. Die erste Interimanalyse wurde im Dezember 2017 fertiggestellt und bildet die Daten der historischen Kohorte sowie die Baseline-Charakteristika der Ivacaftor-Kohorte ab. Die zweite Interimanalyse wurde im Dezember 2019 fertiggestellt und zeigt die Ergebnisse der Ivacaftor-Kohorte basierend auf einer Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren ab Therapiebeginn.

Die Fertigstellung der finalen Analyse ist im Dezember 2020 geplant. Diese Analyse wird die Ergebnisse der Ivacaftor-Kohorte basierend auf der gesamten Beobachtungsdauer von mindestens 3 Jahren abbilden.

Im vorliegenden Dossier werden die relevanten Ergebnisse der Ivacaftor-Kohorte der zweiten Interimanalyse (d. h. der bislang aktuellsten Analyse) aus dem zweiten Interimsbericht der Studie dargestellt. Insgesamt wurden in die Ivacaftor-Kohorte 368 Patienten eingeschlossen, darunter 65 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 107 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren und 196 Patienten im Alter ab 18 Jahren. Der Zulassung im zu bewertenden Anwendungsgebiet entsprechend sind für das Dossier ausschließlich die beiden Altersgruppen < 18 Jahren relevant. Mithin werden die Ergebnisse nachfolgend ausschließlich für diese beiden Teilpopulationen der Studie berichtet.

Beschreibung der relevanten Teilpopulationen

Baseline-Charakteristika

In der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen waren etwa ein Drittel der Patienten weiblich und das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 3,9 Jahre. In der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen waren etwa die Hälfte der Patienten weiblich und das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 11,1 Jahre. Fast alle Patienten (jeweils 97 %) waren kaukasischer Abstammung und nicht hispanisch.

Der mittlere Körpergewicht z-Score von jeweils 0,4 und der mittlere BMI z-Score von jeweils 0,5 deuten in beiden Gruppen auf ein altersgemäßes Wachstum der Kinder hin.

In der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen verfügten 72 % der Patienten über einen $FEV_{1\%}$ von mehr als 90 %. Des Weiteren wiesen 16 % der Patienten einen $FEV_{1\%}$ zwischen 70 % und 90 % auf und 2 % der Patienten einen $FEV_{1\%}$ unter 70 %. Bei 11 % der Patienten in dieser Altersgruppe fehlen Angaben zum $FEV_{1\%}$ bei Therapiebeginn.

In der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen wurde der $FEV_{1\%}$ nicht erfasst.

Therapie- bzw. Studienabbrüche

In der Altersgruppe der 2- bis < 6-Jährigen brachen bis zur zweiten Interimanalyse 12 % der Patienten die Therapie ab, 5 % der Patienten konnten nicht nachverfolgt werden, 1 Patient (2 %) initiierte eine Therapie mit einem anderen CFTR-Modulator und 1 Patient (2 %) verstarb.

In der Altersgruppe der 6- bis < 18-Jährigen brachen bis zur zweiten Interimanalyse 18 % der Patienten die Therapie ab, 4 % der Patienten konnten nicht nachverfolgt werden und 1 Patient (1 %) initiierte eine Therapie mit einem anderen CFTR-Modulator. Todesfälle gab es in dieser Gruppe nicht.

Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten betrug bei der vorliegenden Analyse in der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen 28,5 Monate und in der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen 27,3 Monate.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es bestehen keine Anhaltspunkte, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Da es sich um Ergebnisse von überwiegend kaukasischen Patienten aus der klinischen Praxis in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) handelt, wird von einer besonders guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-100: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX12-770-112	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
VX15-770-122	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie VX12-770-112 ist eine nicht randomisierte Studie ohne Kontrollarm und weist dementsprechend keine Verblindung auf. Aufgrund dieses Designs ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen. Bei der Studie VX15-770-122 handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet. Somit beinhaltet die Studie weder eine Randomisierung noch eine Verblindung und ist dementsprechend ebenfalls als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

Es ist zu berücksichtigen, dass beide Studien ergebnisunabhängig berichtet werden und sie keine weiteren verzerrenden Aspekte aufweisen. Trotz des Fehlens einer direkten Kontrolle erlauben die Studien daher eine aussagekräftige Bewertung von patientenrelevanten Endpunkten anhand ihrer Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen 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 weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**VX12-770-112 (104 Wochen)**	**VX15-770-122 (36 Monate)**
Mortalität		
• Anzahl Todesfälle	ja	ja
Morbidität		
• Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)	ja	ja[a]
• Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)	ja	nein
• Responderanalyse der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$)[b]	ja	nein
• Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores	ja[c]	ja
• Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation	ja	ja
• Anzahl pulmonaler Exazerbationen	ja	ja
• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	ja	nein
• Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen[d]	nein	ja
• Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l)	ja	nein
• Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R	ja	nein
• Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R[b]	ja	nein
• Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität	ja	nein
Sicherheit/Verträglichkeit		
• Anzahl der Patienten mit UE	ja	nein
• Anzahl der Patienten mit SUE	ja	nein
• Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	ja	nein
• Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad	ja	nein
• Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	nein
• Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	ja	nein

Endpunkt	VX12-770-112 (104 Wochen)	VX15-770-122 (36 Monate)
a: Der $FEV_{1\%}$ wurde nur bei Patienten ab 6 Jahren erfasst. b: Responderanalyse über die durchschnittliche Veränderung über 48 Wochen. c: Für Studie VX12-770-112 sind keine Zusatzanalysen für den Körpergewicht und den Körpergröße z-Score verfügbar. d: Erkrankung der Nasennebenhöhlen, pulmonale Komplikationen, distales intestinales Obstruktionssyndrom, hepatobiliäre Komplikationen, Pankreatitis, CF-assoziierter Diabetes mellitus Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Anzahl Todesfälle über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Anzahl der Todesfälle beinhaltet alle in der Studie gemeldeten Todesfälle bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS		
IVA	15	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX12-770-112 [41]		

In der Studie VX12-770-112 traten keine Todesfälle auf (Tabelle 4-103).

4.3.2.3.3.2 Mortalität: Anzahl Todesfälle über 36 Monate – 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 4-104: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX15-770-122	Die Anzahl der Todesfälle beinhaltet alle im Patientenregister dokumentierten Todesfälle. Es werden ausschließlich die Ergebnisse für die beiden relevanten Teilpopulationen bzw. Kohorten der Studie präsentiert (d. h. Patienten im Alter 2 bis < 6 Jahre und Patienten im Alter 6 bis < 18 Jahre), wobei jeweils die Daten aller Patienten mit mindestens einer dokumentierten Dosis Ivacaftor zugrunde liegen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl Todesfälle über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
VX15-770-122 – relevante Teilpopulation		
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	65	1 (1,5)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	107	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]		

In Studie VX15-770-122 verstarb in der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen 1 Patient (2 %). In der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen gab es bis zur vorliegenden Analyse keine Todesfälle (Tabelle 4-105).

4.3.2.3.3.3 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX12-770-112	Spirometrische Untersuchungen zur Messung des FEV_1 wurden bei allen geplanten Studienvisiten vorgenommen (d. h. in der Behandlungsphase zu Baseline, Woche 2, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 und 104). Die Messung erfolgte gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society [16]. Alle spirometrischen Untersuchungen während der Behandlungsphase waren jeweils vor der Einnahme der Studienmedikation durchzuführen. Außerdem sollten die spirometrischen Untersuchungen stets vor der Bronchodilatation erfolgen. 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 Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen: • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 der Behandlungsphase vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.

Studie	Operationalisierung
	• Falls der Patient an Tag 1 der Behandlungsphase vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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 Berechnung des $FEV_{1\%}$, d. h. des Anteils des FEV_1 am standardisierten Normalwert, erfolgte für männliche Patienten < 18 Jahren sowie weibliche Patienten < 16 Jahren nach Wang [18] und für ältere Patienten jeweils nach Hankinson [19]. Die vorliegende Analyse des $FEV_{1\%}$ erfolgt anhand von deskriptiven Statistiken (Mittelwert und Standardabweichung) separat pro Visite bis Woche 104, wobei jeweils der tatsächliche Wert und die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert präsentiert werden. Der Verlauf der mittleren Änderung pro Studienvisite wird zudem im Rahmen eines Line Plots abgebildet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**Visite**	**Tatsächlicher Wert**		**Absolute Veränderung gegenüber Baseline**	
		N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS					
IVA	Baseline	15	92,12 ± 17,76	–	
	Woche 2	15	95,58 ± 9,23	15	3,46 ± 12,96
	Woche 12	15	98,58 ± 10,32	15	6,47 ± 13,31
	Woche 24	14	98,97 ± 10,54	14	7,54 ± 12,41
	Woche 36	12	94,82 ± 13,42	12	5,79 ± 7,62
	Woche 48	12	94,58 ± 17,81	12	5,55 ± 9,26
	Woche 60	12	95,71 ± 12,33	12	6,68 ± 11,08
	Woche 72	9	96,63 ± 13,87	9	6,44 ± 11,96
	Woche 84	9	95,24 ± 9,41	9	4,91 ± 16,53
	Woche 96	5	94,72 ± 9,71	5	9,74 ± 21,62
	Woche 104	4	92,02 ± 11,89	4	8,24 ± 23,84

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Zu Beginn der Studie VX15-770-122 wies der Großteil der Patienten gemessen am $FEV_{1\%}$ eine normale Lungenfunktion im Bereich über 90 % des standardisierten Normalwerts auf (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Während der Behandlungsphase wurde hinsichtlich der mittleren absoluten Veränderung des $FEV_{1\%}$ gegenüber dem Ausgangswert jeweils bei allen Visiten eine Verbesserung beobachtet (Tabelle 4-107). Die Spanne der durchschnittlichen Verbesserung reicht von 3,46 Prozentpunkten (Woche 2) bis 9,74 Prozentpunkten (Woche 96). Eine grafische Darstellung des Verlaufs über die einzelnen Visiten findet sich in Abbildung 4-12.

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass der $FEV_{1\%}$ bei jüngeren Kindern, bei denen die Schädigung der Lunge noch nicht stark progredient ist, eine geringe Sensitivität aufweist (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

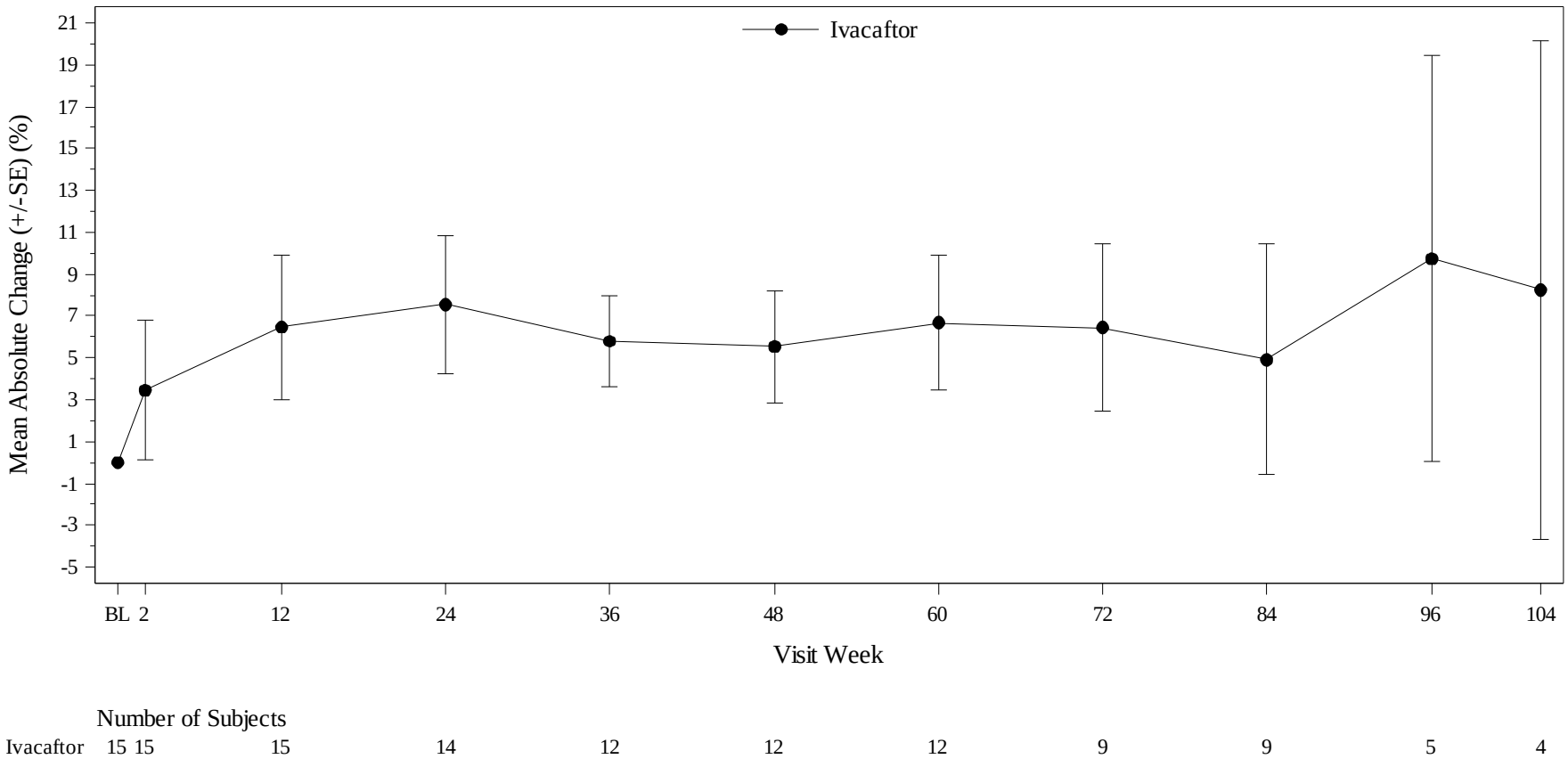


Abbildung 4-12: Verlaufsdarstellung der absoluten Veränderung Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate – 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 4-108: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-122	Die Messung der FEV_1 erfolgte bei den stattgefundenen klinischen Visiten entsprechend der Routine des jeweiligen Zentrums. Die Berechnung des $FEV_{1\%}$, d. h. des Anteils des FEV_1 am standardisierten Normalwert, erfolgte für männliche Patienten < 18 Jahren sowie weibliche Patienten < 16 Jahren nach Wang [18] und für ältere Patienten jeweils nach Hankinson [19]. Die Analyse des $FEV_{1\%}$ erfolgt anhand von deskriptiven Statistiken (Mittelwert und Standardabweichung) für die folgenden Zeitabschnitte: • Therapiebeginn (bei Patienten ohne verfügbaren Wert am Datum des Therapiebeginns wurde der letzte verfügbare Wert innerhalb von 31 Tagen davor verwendet) • > 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn • > 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn • > 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn Bei den Zeitabschnitten nach Therapiebeginn wurden jeweils der tatsächliche Wert und die Änderung gegenüber Baseline dargestellt. Bei Patienten, bei denen innerhalb von einem der Zeitabschnitte nach Therapiebeginn mehrere Messungen vorlagen, wurde der Durchschnitt dieser Messungen verwendet. Der Verlauf der mittleren Änderung pro Zeitabschnitt wird zudem im Rahmen eines Line Plots abgebildet. Es werden ausschließlich die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation bzw. Kohorte der Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren präsentiert, wobei die Daten aller Patienten mit mindestens einer dokumentierten Dosis Ivacaftor zugrunde liegen. In der Altersgruppe von 2 bis 6 Jahren wurde der $FEV_{1\%}$ nicht erfasst.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	Zeitabschnitt[a]	Tatsächlicher Wert		Absolute Veränderung gegenüber Therapiebeginn	
		N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen					
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	Therapiebeginn[b]	91	98,98 ± 12,94	–	
	> 0 bis 12 Monate	103	99,73 ± 12,48	91	1,13 ± 7,22
	> 12 bis 24 Monate	87	99,62 ± 12,51	80	0,48 ± 9,06
	> 24 bis 36 Monate	82	100,47 ± 12,64	75	1,01 ± 9,10

a: Bei Patienten, bei denen innerhalb eines Jahreszeitraums nach Therapiebeginn mehrere Messwerte vorlagen, wurde jeweils der Durchschnitt dieser Werte verwendet.
b: Bei Patienten ohne verfügbaren Wert am Datum des Therapiebeginns wurde der letzte verfügbare Wert innerhalb von 31 Tagen davor verwendet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]

In Studie VX15-770-122 wies bei Therapiebeginn ein Großteil der Patienten in der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen einen normalen $FEV_{1\%}$ im Bereich über 90 % des standardisierten Normalwerts auf (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Durchschnittlich betrug der Ausgangswert des $FEV_{1\%}$ zu Therapiebeginn in dieser Gruppe 98,98 % (Tabelle 4-109, Abbildung 4-13).

In allen 3 Jahren nach Therapiebeginn wurde im Durchschnitt der Patienten jeweils eine geringfügige Verbesserung des $FEV_{1\%}$ gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Die durchschnittliche Verbesserung lag im ersten Jahr nach Therapiebeginn bei 1,13 Prozentpunkten, im zweiten Jahr nach Therapiebeginn bei 0,48 Prozentpunkten und im dritten Jahr nach Therapiebeginn bei 1,01 Prozentpunkten. Diesen Veränderungen wird in Anbetracht ihrer geringen Größenordnung keine Bedeutung beigemessen. Insgesamt wird der Verlauf des $FEV_{1\%}$ über die drei Jahre als stabil betrachtet.

In der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen wurde der $FEV_{1\%}$ nicht erhoben. Für Kinder ist es bekanntermaßen schwierig, zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messungen zu realisieren, da eine aktive Mitarbeit der jungen Patienten notwendig ist [45]. Zudem ist zu berücksichtigen, dass der $FEV_{1\%}$ bei jüngeren Kindern, bei denen die Schädigung der Lunge noch nicht stark progredient ist, eine geringe Sensitivität aufweist (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

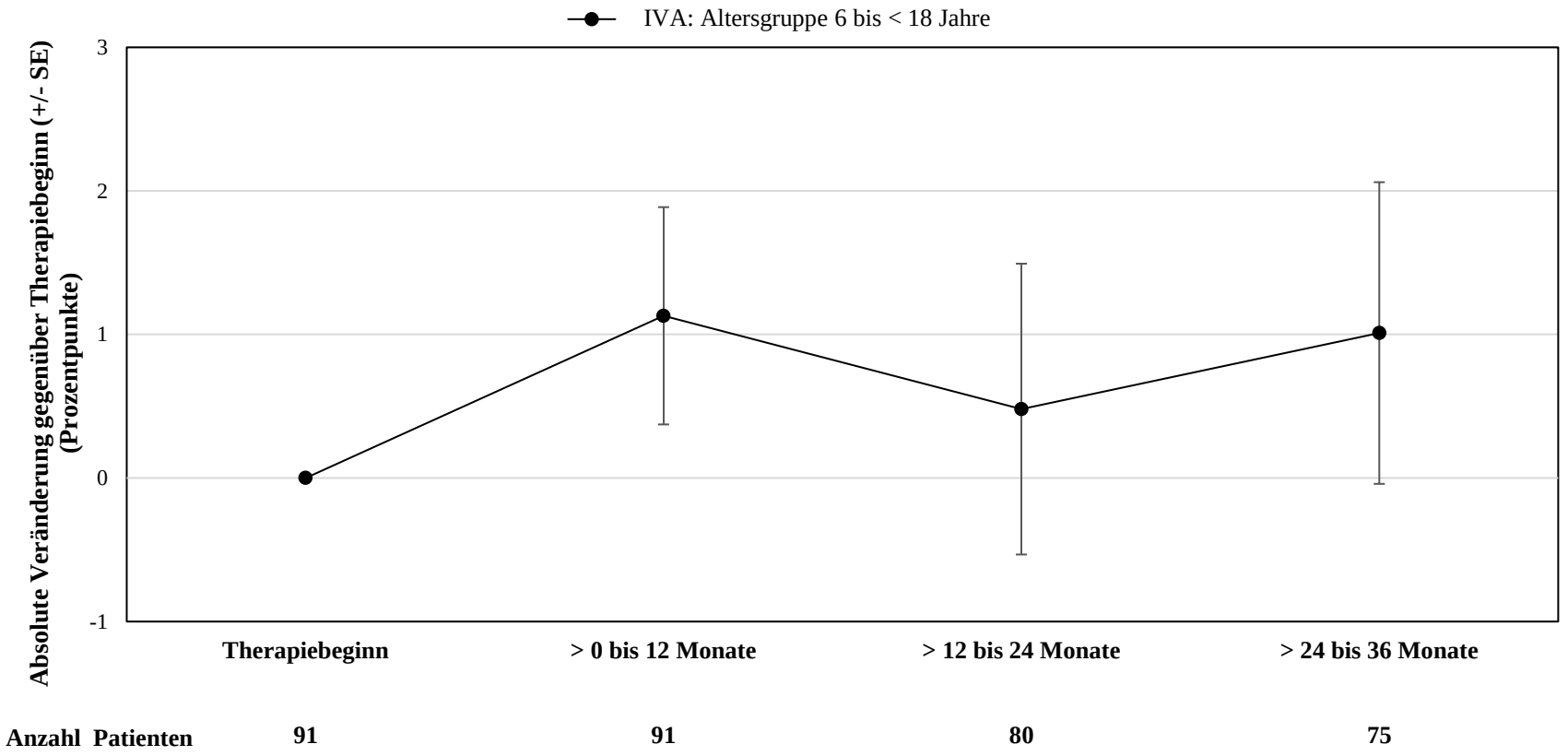


Abbildung 4-13: Verlaufsdarstellung der absoluten Veränderung Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate – weitere Untersuchungen (VX15-770-122 – relevante Teilpopulation: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre)

4.3.2.3.3.5 Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Erhebung des FEV_1 und Berechnung des $FEV_{1\%}$ erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-106. Die Berechnung des $FEV_{1\%}$, d. h. des Anteils des FEV_1 am standardisierten Normalwert, erfolgte für männliche Patienten < 18 Jahren sowie weibliche Patientinnen < 16 Jahren nach Wang [67] und für ältere Patientinnen und Patienten jeweils nach Hankinson [68]. Die vorliegende Analyse des $FEV_{1\%}$ erfolgt anhand von deskriptiven Statistiken (Mittelwert und Standardabweichung) separat pro Visite bis Woche 104, wobei jeweils der tatsächliche Wert und die relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert präsentiert werden. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	Visite	Tatsächlicher Wert		Relative Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS					
IVA	Baseline	15	92,12 ± 17,76	–	
	Woche 2	15	95,58 ± 9,23	15	8,42 ± 30,76
	Woche 12	15	98,58 ± 10,32	15	11,76 ± 31,44
	Woche 24	14	98,97 ± 10,54	14	12,70 ± 27,64
	Woche 36	12	94,82 ± 13,42	12	9,40 ± 17,68
	Woche 48	12	94,58 ± 17,81	12	7,93 ± 13,61
	Woche 60	12	95,71 ± 12,33	12	11,42 ± 23,87
	Woche 72	9	96,63 ± 13,87	9	12,28 ± 29,39
	Woche 84	9	95,24 ± 9,41	9	12,42 ± 37,44
	Woche 96	5	94,72 ± 9,71	5	23,90 ± 52,72
	Woche 104	4	92,02 ± 11,89	4	23,83 ± 53,73

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Bei der Analyse der relativen Veränderung des $FEV_{1\%}$ über 104 Wochen ergaben sich konsistente Ergebnisse zur Analyse der absoluten Veränderung des $FEV_{1\%}$ über 104 Wochen (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.3). Während der Behandlungsphase wurde hinsichtlich der mittleren relativen Veränderung des $FEV_{1\%}$ gegenüber dem Ausgangswert jeweils bei allen Visiten eine Verbesserung beobachtet (Tabelle 4-111). Die Spanne der durchschnittlichen Verbesserung reicht von 7,9 % (Woche 48) bis 23,9 % (Woche 96).

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass der $FEV_{1\%}$ bei jüngeren Kindern, bei denen die Schädigung der Lunge noch nicht stark progredient ist, eine geringe Sensitivität aufweist (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

4.3.2.3.3.6 Morbidität: Responderanalyse der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 48 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalyse der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 48 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Erhebung des FEV_1 und Berechnung des $FEV_{1\%}$ erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-106. Die Responderanalyse bezieht sich auf die durchschnittliche absolute Veränderung über alle post-Baseline-Visiten bis Woche 48. Als Response-Kriterium wird eine Verbesserung um ≥ 5 Prozentpunkte betrachtet. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllten. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Morbidität: Responderanalyse der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 48 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	N	Patienten mit Ereignis[a] n (%)
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS		
IVA	15	5 (33,3)
a: Patienten mit einer durchschnittlichen absoluten Verbesserung um mindestens 5 Prozentpunkte bezogen auf alle post-Baseline-Visiten bis Woche 48. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Innerhalb der ersten 48 Wochen der Behandlungsphase in Studie VX12-770-112 zeigten 5 Kinder (33 %) eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens 5 Prozentpunkte (Tabelle 4-113). Da die Kinder zu Studienbeginn großteils einen normalen $FEV_{1\%}$ im Bereich > 90 % aufwiesen (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1), ist davon auszugehen, dass nur ein begrenztes Potenzial für Verbesserungen bestand.

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass der $FEV_{1\%}$ bei jüngeren Kindern, bei denen die Schädigung der Lunge noch nicht stark progredient ist, eine geringe Sensitivität aufweist (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

4.3.2.3.3.7 Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Körpergröße und Körpergewicht wurden bei Kindern jeweils ohne Schuhe bei allen geplanten Studienvisiten bestimmt (d. h. in der Behandlungsphase zu Baseline, Woche 2, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 und 104). Bei der Körpergröße erfolgte eine Dreifachmessung. Der z-Scores des BMI wurden anhand der Wachstumsdiagramme des CDC [71] mit folgender Formel bestimmt: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$ Dabei stellt X den Rohwert des BMI dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen die Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC. Die Analyse BMI z-Scores erfolgt anhand von deskriptiven Statistiken (Mittelwert und Standardabweichung) separat pro Visite bis Woche 104, wobei jeweils der tatsächliche Wert und die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert präsentiert werden. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**Visite**	**Tatsächlicher Wert**		**Absolute Veränderung gegenüber Baseline**	
		N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS					
IVA	Baseline	15	0,15 ± 0,72	–	
	Woche 2	15	0,07 ± 0,82	15	−0,08 ± 0,20
	Woche 12	15	0,22 ± 0,76	15	0,06 ± 0,28
	Woche 24	14	0,24 ± 0,77	14	0,13 ± 0,32
	Woche 36	12	0,13 ± 0,95	12	0,05 ± 0,28
	Woche 48	12	0,00 ± 1,00	12	−0,08 ± 0,80
	Woche 60	12	0,07 ± 0,98	12	−0,01 ± 0,34
	Woche 72	10	0,63 ± 0,89	10	0,37 ± 0,57
	Woche 84	9	0,09 ± 1,02	9	−0,05 ± 0,53
	Woche 96	5	−0,01 ± 0,41	5	0,21 ± 0,31
	Woche 104	4	−0,16 ± 0,64	4	0,01 ± 0,47

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Die Kinder in Studie VX12-770-112 wiesen bei Baseline im Durchschnitt einen normalen BMI auf (Tabelle 4-115). Während der Behandlungsphase ergaben sich im Studienverlauf keine nennenswerten Veränderungen im mittleren BMI z-Score.

4.3.2.3.3.8 Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 36 Monate – 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 4-116: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-122	Körpergröße und Körpergewicht wurden im Rahmen der stattgefundenen klinischen Visiten dokumentiert. Die z-Scores für Körpergewicht, Körpergröße und BMI wurden anhand der Wachstumsdiagramme des CDC [71] mit folgender Formel bestimmt: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$ Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen die Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC. Die Analyse der z-Scores erfolgt jeweils anhand von deskriptiven Statistiken (Mittelwert und Standardabweichung) für die folgenden Zeitabschnitt: • Therapiebeginn (bei Patienten ohne verfügbaren Wert am Datum des Therapiebeginns wurde der letzte verfügbare Wert innerhalb von 31 Tagen davor verwendet) • > 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn • > 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn • > 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn Bei den Zeitabschnitten nach Therapiebeginn wurden jeweils der tatsächliche Wert und die Änderung gegenüber Baseline dargestellt. Bei Patienten, bei denen innerhalb von einem der Zeitabschnitte nach Therapiebeginn mehrere Messungen vorlagen, wurde der Durchschnitt dieser Messungen verwendet. Es werden ausschließlich die Ergebnisse für die beiden relevanten Teilpopulationen bzw. Kohorten der Studie präsentiert (d. h. Patienten im Alter 2 bis < 6 Jahre und Patienten im Alter 6 bis < 18 Jahre), wobei jeweils die Daten aller Patienten mit mindestens einer dokumentierten Dosis Ivacaftor zugrunde liegen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**Zeitabschnitt[a]**	**Tatsächlicher Wert**		**Absolute Veränderung gegenüber Therapiebeginn**	
		N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**
VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen					
Absolute Veränderung des BMI z-Scores					
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	Therapiebeginn[b]	60	0,46 ± 1,05	–	
	> 0 bis 12 Monate	65	0,54 ± 0,99	60	0,11 ± 0,46
	> 12 bis 24 Monate	57	0,49 ± 1,00	55	0,07 ± 0,56
	> 24 bis 36 Monate	51	0,46 ± 1,02	49	0,05 ± 0,68
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	Therapiebeginn[b]	94	0,52 ± 1,02	–	
	> 0 bis 12 Monate	105	0,47 ± 0,95	94	−0,02 ± 0,41
	> 12 bis 24 Monate	87	0,52 ± 0,93	81	−0,03 ± 0,47
	> 24 bis 36 Monate	80	0,59 ± 0,87	74	0,00 ± 0,57
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores					
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	Therapiebeginn[b]	60	0,39 ± 1,00	–	
	> 0 bis 12 Monate	65	0,44 ± 0,94	60	0,07 ± 0,30
	> 12 bis 24 Monate	57	0,48 ± 0,89	55	0,11 ± 0,45
	> 24 bis 36 Monate	51	0,48 ± 0,92	49	0,10 ± 0,57
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	Therapiebeginn[b]	94	0,42 ± 1,00	–	
	> 0 bis 12 Monate	105	0,42 ± 0,94	94	0,02 ± 0,26
	> 12 bis 24 Monate	87	0,48 ± 0,92	81	0,04 ± 0,37
	> 24 bis 36 Monate	81	0,50 ± 0,93	75	0,06 ± 0,51

Studienarm	Zeitabschnitt[a]	Tatsächlicher Wert		Absolute Veränderung gegenüber Therapiebeginn	
		N	MW ± SD	N	MW ± SD
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores					
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	Therapiebeginn[b]	60	0,19 ± 0,98	–	
	> 0 bis 12 Monate	65	0,18 ± 0,91	60	−0,01 ± 0,33
	> 12 bis 24 Monate	57	0,28 ± 0,94	55	0,07 ± 0,39
	> 24 bis 36 Monate	51	0,28 ± 0,93	49	0,04 ± 0,50
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	Therapiebeginn[b]	94	0,06 ± 1,01	–	
	> 0 bis 12 Monate	105	0,07 ± 0,98	94	0,03 ± 0,15
	> 12 bis 24 Monate	87	0,09 ± 1,01	81	0,05 ± 0,26
	> 24 bis 36 Monate	80	0,07 ± 1,00	74	0,06 ± 0,36

a: Bei Patienten, bei denen innerhalb von einem der Zeitabschnitte nach Therapiebeginn mehrere Messungen vorlagen, wurde der Durchschnitt dieser Messungen verwendet.
b: Bei Patienten ohne verfügbaren Wert am Datum des Therapiebeginns wurde der letzte verfügbare Wert innerhalb von 31 Tagen davor verwendet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]

In beiden betrachteten Altersgruppen in Studie VX15-770-122 wiesen die Kinder ihrem Alter entsprechend im Durchschnitt einen normalen BMI bzw. ein normales Körpergewicht und eine normale Körpergröße auf (Tabelle 4-117). Während der Behandlungsphase ergaben sich keine nennenswerten Veränderungen an den mittleren z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße.

4.3.2.3.3.9 Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Pulmonale Exazerbationen wurden 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)

Studie	Operationalisierung
	• 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 radiografische Veränderung Neben der Gesamtheit der pulmonalen Exazerbationen werden zusätzlich mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation und eine Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen jeweils separat betrachtet. Die Analyse umfasst alle pulmonalen Exazerbationen, die während der Behandlungsphase bis Woche 104 auftraten. Dargestellt werden jeweils die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS		
Jegliche pulmonale Exazerbation		
IVA	15	1 (6,7)
Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
IVA	15	1 (6,7)
Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbation		
IVA	15	1 (6,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

In der Studie VX12-770-112 traten bei 1 Patienten (7 %) innerhalb der Behandlungsphase pulmonale Exazerbationen auf (Tabelle 4-119). Dieser Patient wies auch mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen auf.

4.3.2.3.3.10 Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 36 Monaten – 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 4-120: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 36 Monaten“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX15-770-122	Pulmonale Exazerbationen waren definiert als dokumentierte Behandlungsepisoden im Krankenhaus oder Heimbehandlungsphasen mit i.v. Antibiotika, die durch pulmonale Exazerbationen begründet wurden. Neben der Gesamtheit der pulmonalen Exazerbationen werden zusätzlich eine Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbation separat betrachtet. Dargestellt werden jeweils die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen separat für die folgenden Zeitabschnitte nach Therapiebeginn: • > 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn • > 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn • > 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn Ergänzend werden folgende außerdem folgende Zeitabschnitt vor Therapiebeginn dargestellt: • 36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn • 24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn • 12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn Es werden ausschließlich die Ergebnisse für die beiden relevanten Teilpopulationen bzw. Kohorten der Studie präsentiert (d. h. Patienten im Alter 2 bis < 6 Jahre und Patienten im Alter

Studie	Operationalisierung
	6 bis < 18 Jahre), wobei jeweils die Daten aller Patienten mit mindestens einer dokumentierten Dosis Ivacaftor zugrunde liegen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 36 Monaten“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	Zeitabschnitt	N	Patienten mit Ereignis n (%)
VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen			
Jegliche pulmonale Exazerbation			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	6 (11,5)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	62	4 (6,5)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	65	7 (10,8)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	3 (4,6)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	58	5 (8,6)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	5 (9,8)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	92	10 (10,9)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	95	9 (9,5)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	99	10 (10,1)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	107	8 (7,5)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	6 (6,9)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	6 (7,3)

Studienarm	Zeitabschnitt	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbation			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	6 (11,5)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	62	4 (6,5)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	65	7 (10,8)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	3 (4,6)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	58	5 (8,6)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	5 (9,8)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	92	10 (10,9)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	95	9 (9,5)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	99	10 (10,1)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	107	8 (7,5)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	6 (6,9)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	6 (7,3)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]			

In der Altersgruppe der 2- bis < 6-Jährigen in Studie VX15-770-122 betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 6 % und 12 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 5 % und 10 %. Alle betroffenen Patienten benötigten aufgrund einer pulmonalen Exazerbation eine Hospitalisierung (Tabelle 4-121, Abbildung 4-14).

In der Altersgruppe der 6- bis < 18-Jährigen betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 9 % und 11 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn jeweils 7 %. Auch in dieser Altersgruppe benötigten alle betroffenen Patienten aufgrund einer pulmonalen Exazerbation eine Hospitalisierung (Tabelle 4-121, Abbildung 4-14).

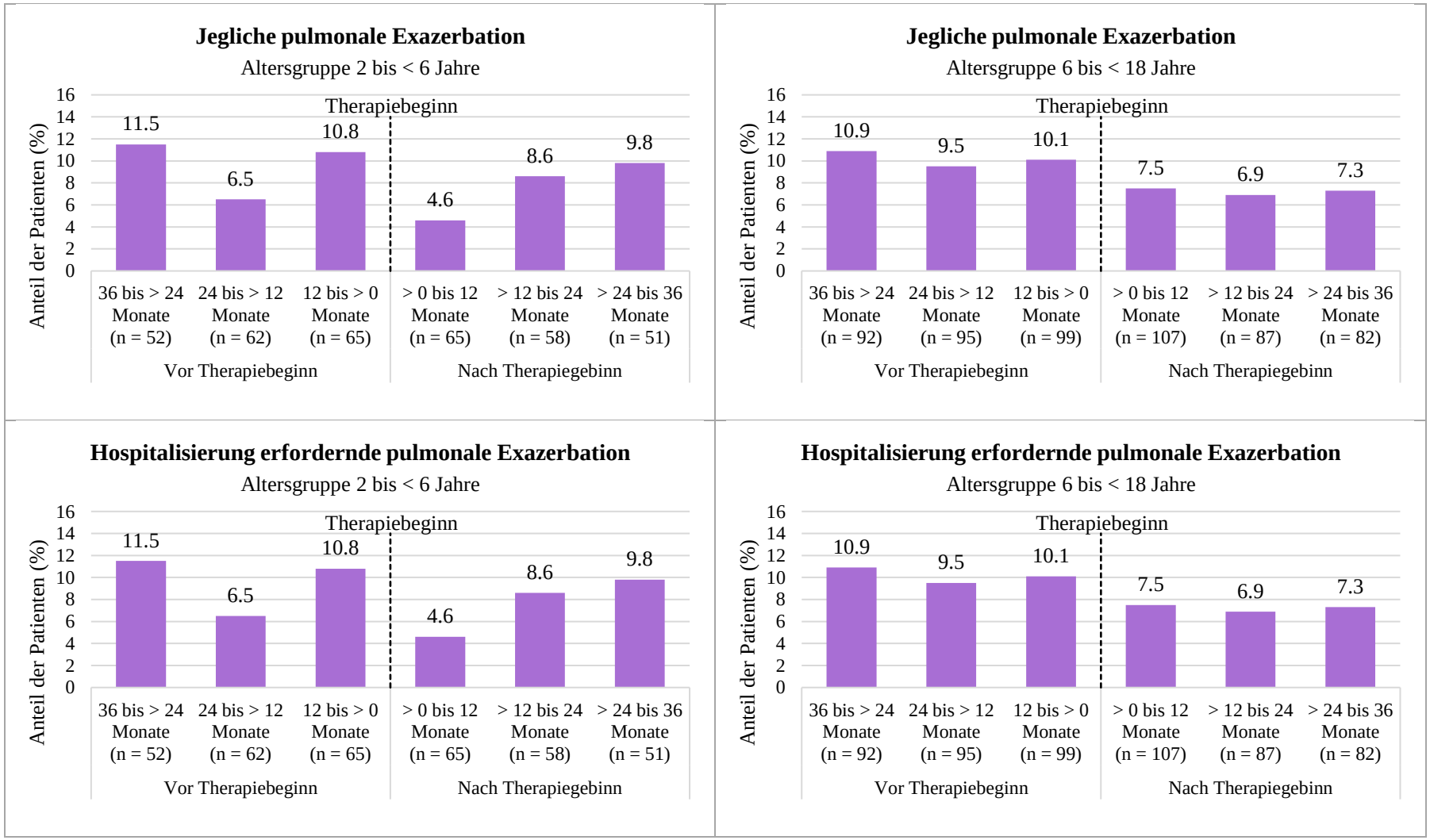


Abbildung 4-14: Anteil der Patienten mit jeglichen pulmonalen Exazerbationen und eine Hospitalisierung erfordernden pulmonalen Exazerbationen vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen)

4.3.2.3.3.11 Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Erfassung pulmonaler Exazerbationen erfolgte den Angaben in Tabelle 4-118 entsprechend. Neben der Gesamtheit der pulmonalen Exazerbationen werden zusätzlich mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation und eine Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen jeweils separat betrachtet. Die Analyse umfasst alle pulmonalen Exazerbationen, die während der Behandlungsphase bis Woche 104 auftraten. Dargestellt werden jeweils die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen und die entsprechende Ereignisrate der pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr betrachtet. Die Anzahl der Patientenjahre wurde berechnet aus der Summe der Beobachtungsdauer aller Patienten (von Baseline bis Behandlungsende) dividiert durch 365. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Patientenjahr)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS		
Jegliche pulmonale Exazerbation		
IVA	15	4 (0,16)
Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
IVA	15	2 (0,08)
Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbation		
IVA	15	2 (0,08)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Insgesamt traten in Studie VX12-770-112 während der Behandlungsphase 4 pulmonale Exazerbationen auf (Tabelle 4-123). Dies entspricht einer Rate von 0,16 pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr. Wie in Abschnitt 4.3.2.3.3.9 dargestellt, traten alle 4 pulmonalen Exazerbationen bei demselben Patienten auf.

Jeweils 2 der pulmonalen Exazerbationen waren mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig bzw. erforderten eine Hospitalisierung. Hieraus ergibt sich jeweils eine Rate von 0,08 entsprechenden Ereignissen pro Patientenjahr.

4.3.2.3.3.12 Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 36 Monaten – 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 4-124: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 36 Monaten“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX15-770-122	Pulmonale Exazerbationen waren definiert als dokumentierte Behandlungsepisoden im Krankenhaus oder Heimbehandlungsphasen mit i.v. Antibiotika, die durch pulmonale Exazerbationen begründet wurden (vgl. Tabelle 4-120). Neben der Gesamtheit der pulmonalen Exazerbationen werden zusätzlich eine Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen separat betrachtet. Dargestellt werden jeweils die Gesamtzahl pulmonaler Exazerbationen sowie die Anzahl pulmonaler Exazerbationen pro Patient separat für die folgenden Zeitabschnitte nach Therapiebeginn: • > 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn • > 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn • > 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn

Studie	Operationalisierung
	Ergänzend werden folgende außerdem folgende Zeitabschnitt vor Therapiebeginn dargestellt: • 36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn • 24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn • 12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn Die Anzahl pulmonaler Exazerbationen pro Patient wird anhand deskriptiver Statistiken zusammengefasst (Mittelwert und Standardabweichung). Es werden ausschließlich die Ergebnisse für die beiden relevanten Teilpopulationen bzw. Kohorten der Studie präsentiert (d. h. Patienten im Alter 2 bis < 6 Jahre und Patienten im Alter 6 bis < 18 Jahre), wobei jeweils die Daten aller Patienten mit mindestens einer dokumentierten Dosis Ivacaftor zugrunde liegen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 36 Monaten“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	Zeitabschnitt	N	Anzahl der Ereignisse Insgesamt (MW ± SD pro Patient)
VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen			
Jegliche pulmonale Exazerbation			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	8 (0,15 ± 0,46)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	62	5 (0,08 ± 0,33)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	65	10 (0,15 ± 0,51)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	5 (0,08 ± 0,41)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	58	7 (0,12 ± 0,46)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	7 (0,14 ± 0,49)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	92	13 (0,14 ± 0,46)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	95	10 (0,11 ± 0,34)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	99	13 (0,13 ± 0,42)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	107	8 (0,07 ± 0,26)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	6 (0,07 ± 0,25)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	6 (0,07 ± 0,26)
Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbation			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	8 (0,15 ± 0,46)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	62	5 (0,08 ± 0,33)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	65	10 (0,15 ± 0,51)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	5 (0,08 ± 0,41)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	58	7 (0,12 ± 0,46)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	7 (0,14 ± 0,49)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	92	12 (0,13 ± 0,40)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	95	10 (0,11 ± 0,34)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	99	12 (0,12 ± 0,39)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	107	8 (0,07 ± 0,26)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	6 (0,07 ± 0,25)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	6 (0,07 ± 0,26)

Studienarm	Zeitabschnitt	N	Anzahl der Ereignisse Insgesamt (MW ± SD pro Patient)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]			

In der Altersgruppe der 2- bis < 6-Jährigen in Studie VX15-770-122 betrug die mittlere Anzahl pulmonaler Exazerbationen in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 0,08 und 0,15 pro Patient und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 0,08 und 0,14 pro Patient. In der Altersgruppe der 6- bis < 18-Jährigen lag die mittlere Anzahl pulmonaler Exazerbationen in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 0,11 und 0,14 pro Patient und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn jeweils bei 0,07 pro Patient (Tabelle 4-125).

4.3.2.3.3.13 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Erfassung pulmonaler Exazerbationen erfolgte den Angaben in Tabelle 4-118 entsprechend. Neben der Gesamtheit der pulmonalen Exazerbationen werden zusätzlich mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation und eine Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen jeweils separat betrachtet. Die Analyse umfasst alle pulmonalen Exazerbationen, die während der Behandlungsphase bis Woche 104 auftraten. Dargestellt wird jeweils die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation als Kaplan-Meier-Schätzer[a], ergänzt durch die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven über 104 Wochen. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
a: Die Angaben zum Median wurden jeweils aus den Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

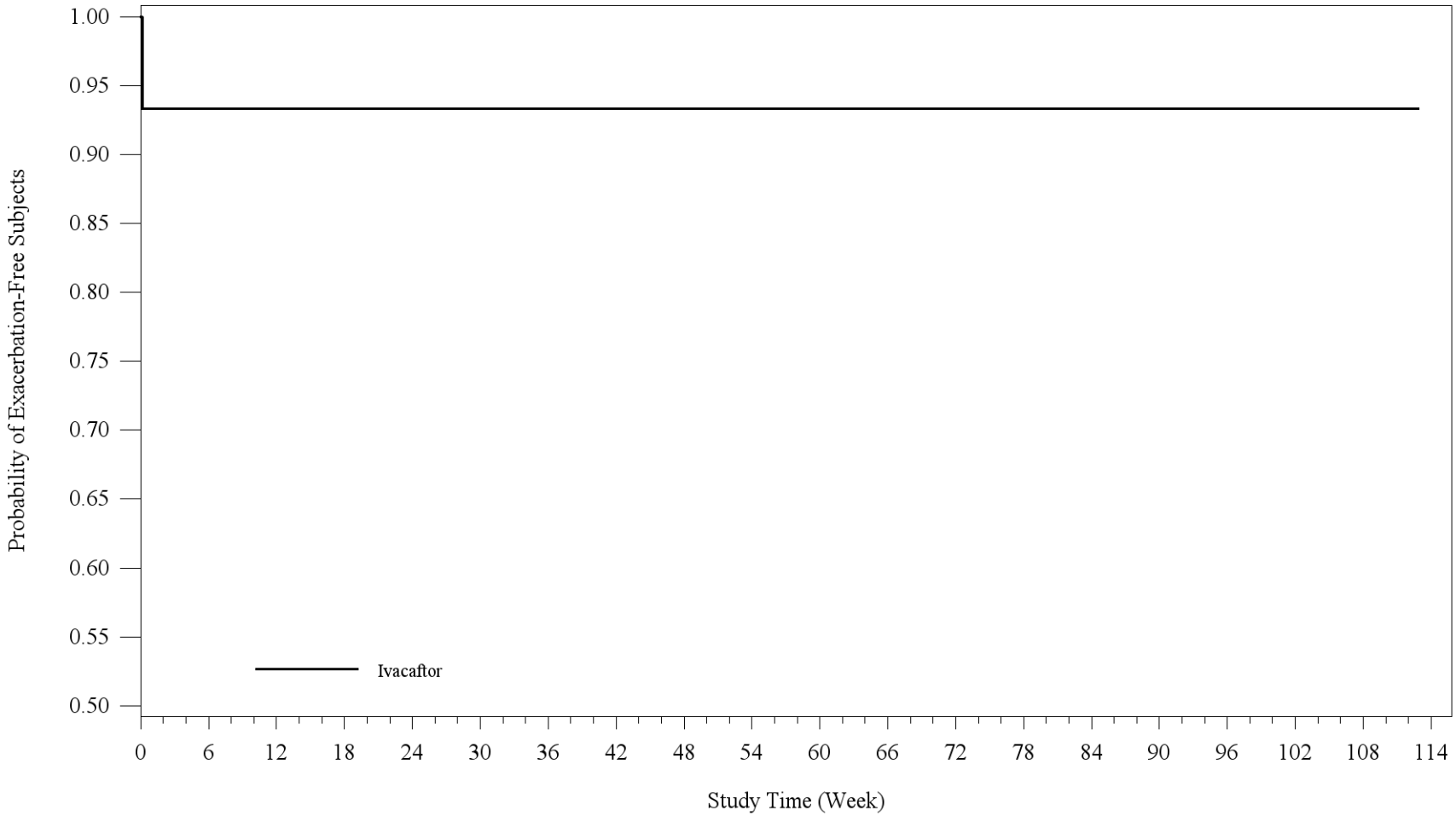
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Kaplan-Meier-Schätzer** **Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS		
Jegliche pulmonale Exazerbation		
IVA	15	Nicht erreicht
Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
IVA	15	Nicht erreicht
Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbation		
IVA	15	Nicht erreicht
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Da nur 1 Patient in Studie VX12-770-112 eine pulmonale Exazerbation zeigte, wurde die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation nicht erreicht (Tabelle 4-127). Entsprechendes trifft auch auf die mediane Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation und die mediane Zeit bis zur ersten eine Hospitalisierung erfordernden pulmonalen Exazerbation zu.

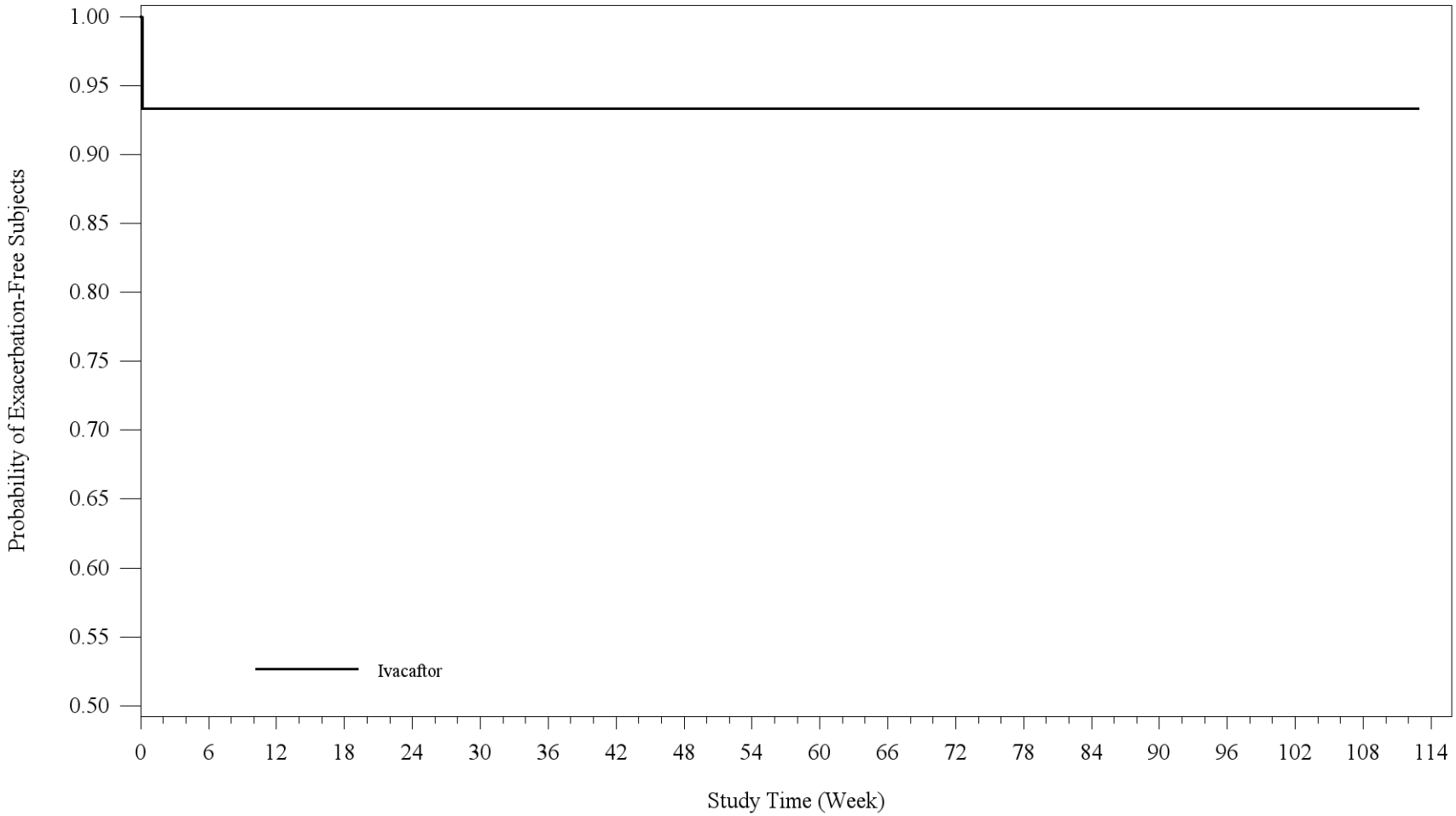
Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zeigen, dass die erste pulmonale Exazerbation bereits unmittelbar nach Studienbeginn in der ersten Woche der Behandlungsphase auftrat, und dass diese sowohl eine Behandlung mit i.v. Antibiotika als auch eine Hospitalisierung erforderte (Abbildung 4-15 bis 4-17).



Number of Patients at Risk

Ivacaftor	15 14	14	14	11	11	11	10	9	7	4

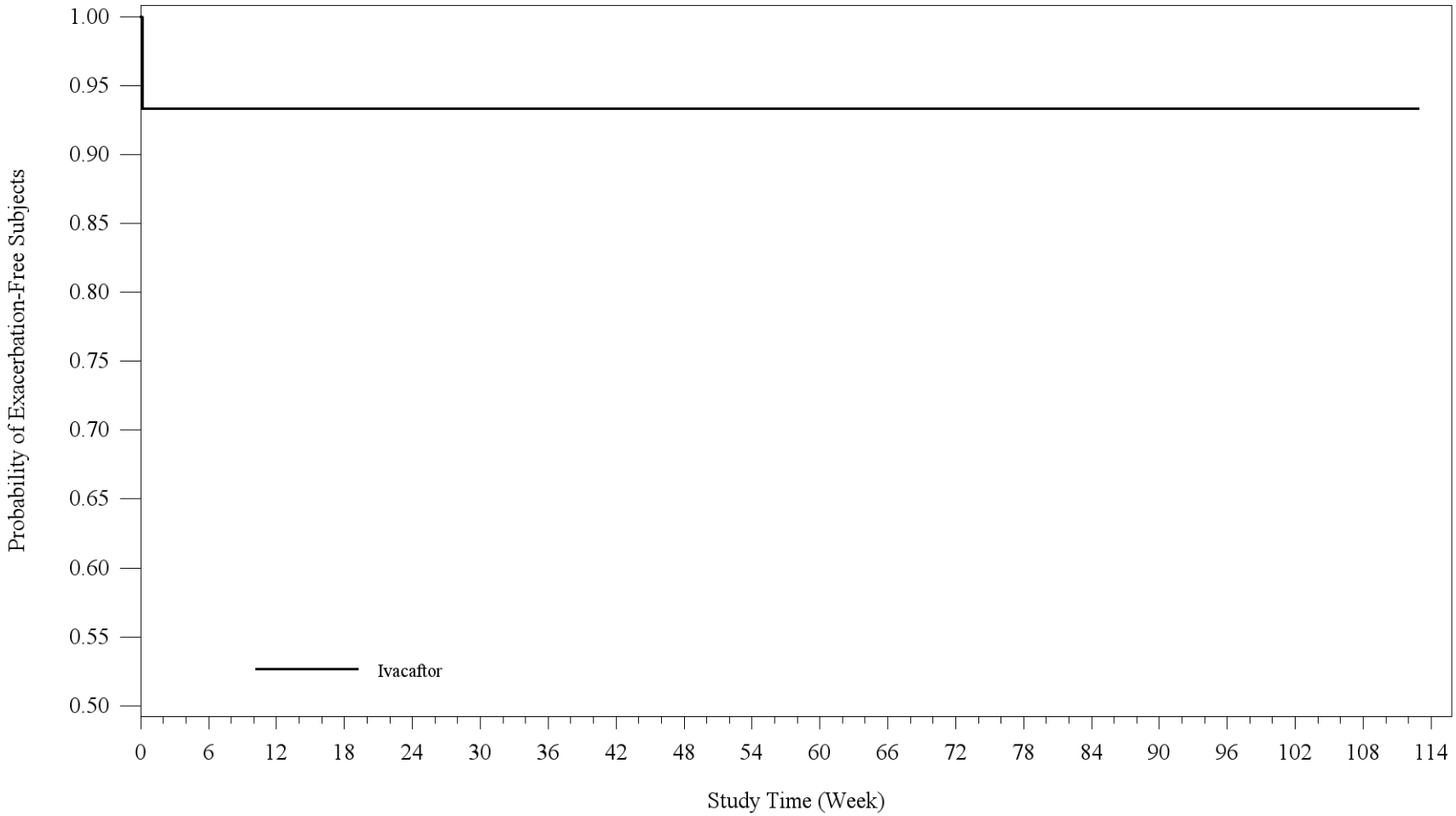
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)



Number of Patients at Risk

Ivacaftor	15	14	14	14	11	11	11	10	9	7	4

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)



Number of Patients at Risk

Ivacaftor	15	14	14	14	11	11	11	10	9	7	4

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten eine Hospitalisierung erfordernden pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

4.3.2.3.3.14 Morbidität: Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen über 36 Monate

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-122	Komplikationen wurden im Patientenregister im Rahmen der stattgefunden klinischen Visiten oder im Rahmen eines jährlichen Reviews erfasst.[a] Die folgenden Komplikationen wurden in der Studie betrachtet: • Erkrankung der Nasennebenhöhlen • Pulmonale Komplikationen[b] • Distales intestinales Obstruktionssyndrom • Hepatobiliäre Komplikationen[c] • Pankreatitis • CF-assoziierter Diabetes mellitus Dargestellt werden jeweils die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Komplikation separat für die folgenden Zeitabschnitte nach Therapiebeginn: • > 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn • > 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn • > 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn Ergänzend werden folgende außerdem folgende Zeitabschnitt vor Therapiebeginn dargestellt: • 36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn • 24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn • 12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn Es werden ausschließlich die Ergebnisse für die beiden relevanten Teilpopulationen bzw. Kohorten der Studie präsentiert (d. h. Patienten im Alter 2 bis < 6 Jahre und Patienten im Alter 6 bis < 18 Jahre), wobei jeweils die Daten aller Patienten mit mindestens einer dokumentierten Dosis Ivacaftor zugrunde liegen.
a: Die Daten zu CF-assoziierter Diabetes mellitus stammen aus dem jährlichen Review, die Daten zu den übrigen Komplikationen aus den dokumentierten Visiten. b: Pulmonale Komplikationen umfassen allergische bronchopulmonale Aspergillose, Asthma, Bluthusten und Pneumothorax. c: Hepatobiliäre Komplikationen umfassen Gallensteine, Lebererkrankung (Zirrhose), Steatosis der Leber, Lebererkrankung (andere), akute Hepatitis und akutes Leberversagen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen über 36 Monate“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**Zeitabschnitt**	**N**	**Anzahl der Patienten n (%)**
VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen			
Erkrankung der Nasennebenhöhlen			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	2 (3,8)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	61	5 (8,2)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	62	6 (9,7)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	7 (10,8)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	57	6 (10,5)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	5 (9,8)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	88	20 (22,7)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	94	23 (24,5)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	98	25 (25,5)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	105	32 (30,5)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	25 (28,7)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	26 (31,7)
Pulmonale Komplikationen			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	2 (3,8)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	61	2 (3,3)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	62	6 (9,7)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	8 (12,3)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	57	7 (12,3)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	7 (13,7)

Studienarm	Zeitabschnitt	N	Anzahl der Patienten n (%)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	88	22 (25,0)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	94	23 (24,5)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	98	30 (30,6)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	105	39 (37,1)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	31 (35,6)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	27 (32,9)
Distales intestinales Obstruktionssyndrom			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	1 (1,9)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	61	2 (3,3)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	62	2 (3,2)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	2 (3,1)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	57	1 (1,8)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	0 (0,0)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	88	3 (3,4)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	94	2 (2,1)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	98	3 (3,1)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	105	3 (2,9)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	2 (2,3)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	1 (1,2)
Hepatobiliäre Komplikationen			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	1 (1,9)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	61	1 (1,6)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	62	0 (0,0)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	0 (0,0)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	57	0 (0,0)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	0 (0,0)

Studienarm	Zeitabschnitt	N	Anzahl der Patienten n (%)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	88	1 (1,1)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	94	1 (1,1)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	98	1 (1,0)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	105	1 (1,0)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	0 (0,0)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	0 (0,0)
Pankreatitis			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	52	0 (0,0)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	61	0 (0,0)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	62	0 (0,0)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	1 (1,5)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	57	0 (0,0)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	51	0 (0,0)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	88	2 (2,3)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	94	3 (3,2)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	98	6 (6,1)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	105	6 (5,7)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	87	2 (2,3)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	82	1 (1,2)
CF-assoziierter Diabetes mellitus			
IVA: Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	45	0 (0,0)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	59	0 (0,0)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	63	0 (0,0)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	65	0 (0,0)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	59	0 (0,0)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	56	0 (0,0)

Studienarm	Zeitabschnitt	N	Anzahl der Patienten n (%)
IVA: Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre	36 bis > 24 Monate vor Therapiebeginn	92	0 (0,0)
	24 bis > 12 Monate vor Therapiebeginn	92	0 (0,0)
	12 bis > 0 Monate vor Therapiebeginn	97	0 (0,0)
	> 0 bis 12 Monate nach Therapiebeginn	107	0 (0,0)
	> 12 bis 24 Monate nach Therapiebeginn	93	0 (0,0)
	> 24 bis 36 Monate nach Therapiebeginn	85	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]			

Die häufigsten Komplikationen bildeten in beiden betrachteten Altersgruppen der Studie VX15-770-122 Erkrankungen der Nasennebenhöhlen und pulmonale Komplikationen. Der konstante Anstieg dieser Erkrankungen im Laufe der Studie entspricht dem chronisch progredienten Charakter der CF. Das distale intestinale Obstruktionssyndrom, hepatobiliäre Komplikationen und Pankreatitis traten insgesamt nur bei wenigen Patienten auf. Fälle von CF-assoziiertem Diabetes mellitus gab es nicht (Tabelle 4-129, Abbildung 4-18 bis 4-23).

Der Anteil der Patienten mit Erkrankungen der Nasennebenhöhlen lag in der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 4 % und 10 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 10 % und 11 %. In der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen lag der Anteil in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 23 % und 26 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 29 % und 32 %.

Der Anteil der Patienten mit pulmonalen Komplikationen lag in der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 3 % und 10 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 12 % und 14 %. In der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen lag der Anteil in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 24 % und 31 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 33 % und 37 %.

Der Anteil der Patienten mit distalem intestinalem Obstruktionssyndrom lag in der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 2 % und 3 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 0 % und 3 %. In der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen lag der Anteil in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 2 % und 3 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 1 % und 3 %.

Der Anteil der Patienten mit hepatobiliären Komplikationen lag in der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 0 % und 2 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn bei jeweils 0 %. In der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen lag der Anteil in den 3 Jahren vor Therapiebeginn bei jeweils 1 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 0 % und 1 %.

Der Anteil der Patienten mit Pankreatitis lag in der Gruppe der 2- bis < 6-Jährigen in den 3 Jahren vor Therapiebeginn bei jeweils 0 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 0 % und 2 %. In der Gruppe der 6- bis < 18-Jährigen lag der Anteil in den 3 Jahren vor Therapiebeginn zwischen 2 % und 6 % und in den 3 Jahren nach Therapiebeginn zwischen 1 % und 6 %.

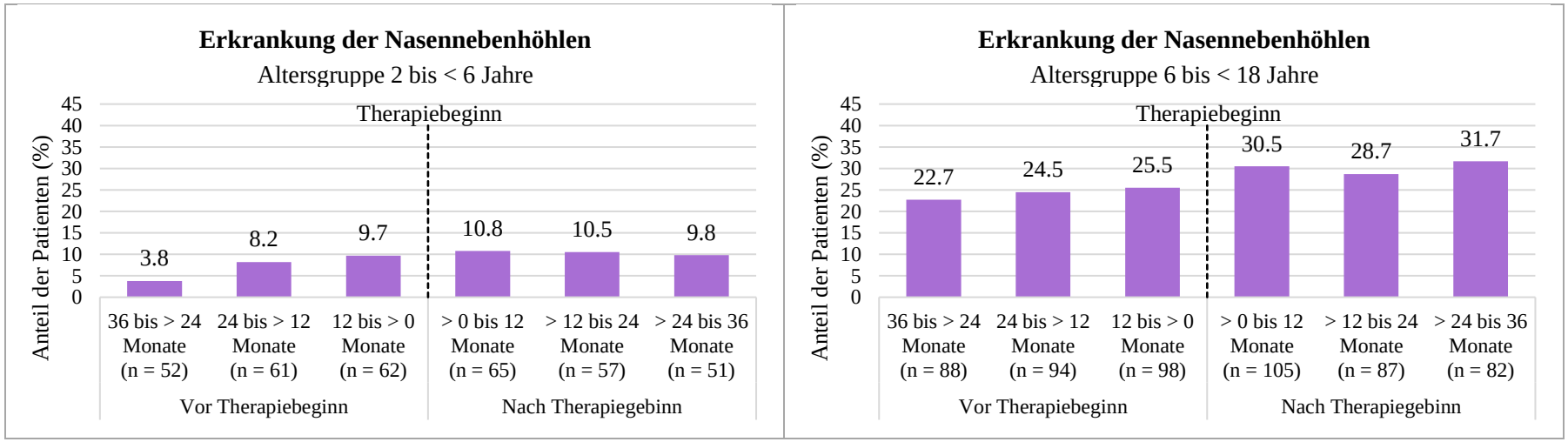


Abbildung 4-18: Anteil der Patienten mit Erkrankung der Nasennebenhöhlen vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen)

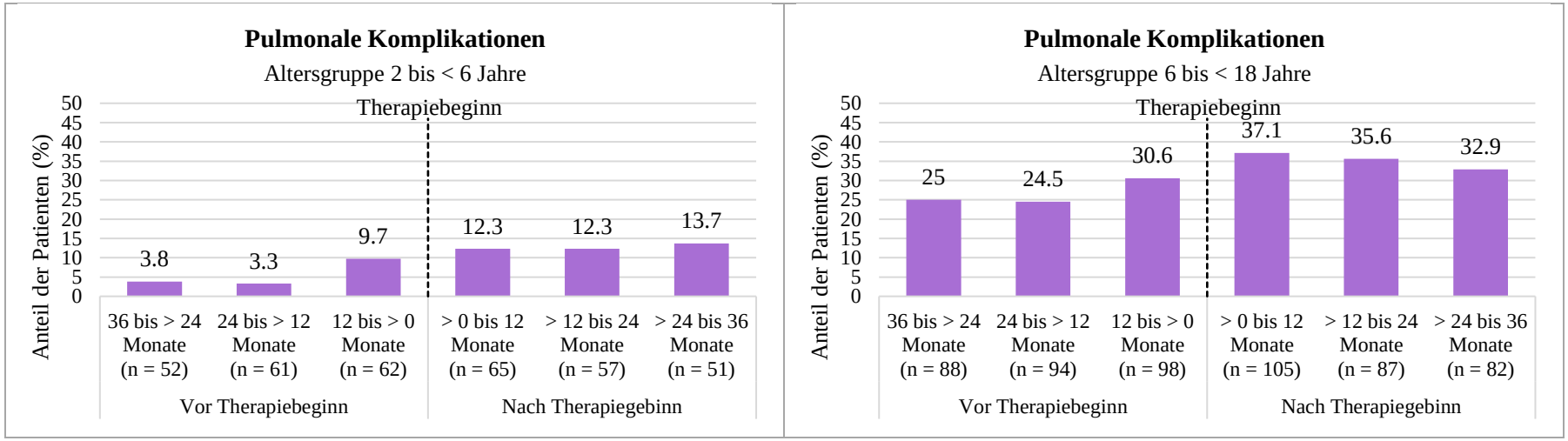


Abbildung 4-19: Anteil der Patienten mit pulmonalen Komplikationen vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen)

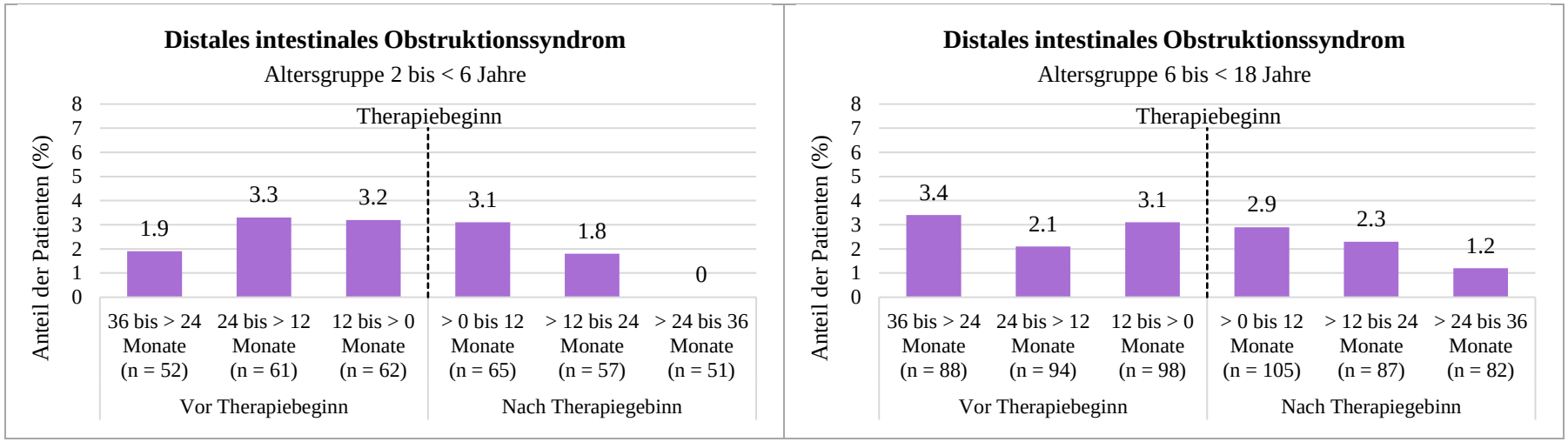


Abbildung 4-20: Anteil der Patienten mit distalem intestinalem Obstruktionssyndrom vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen)

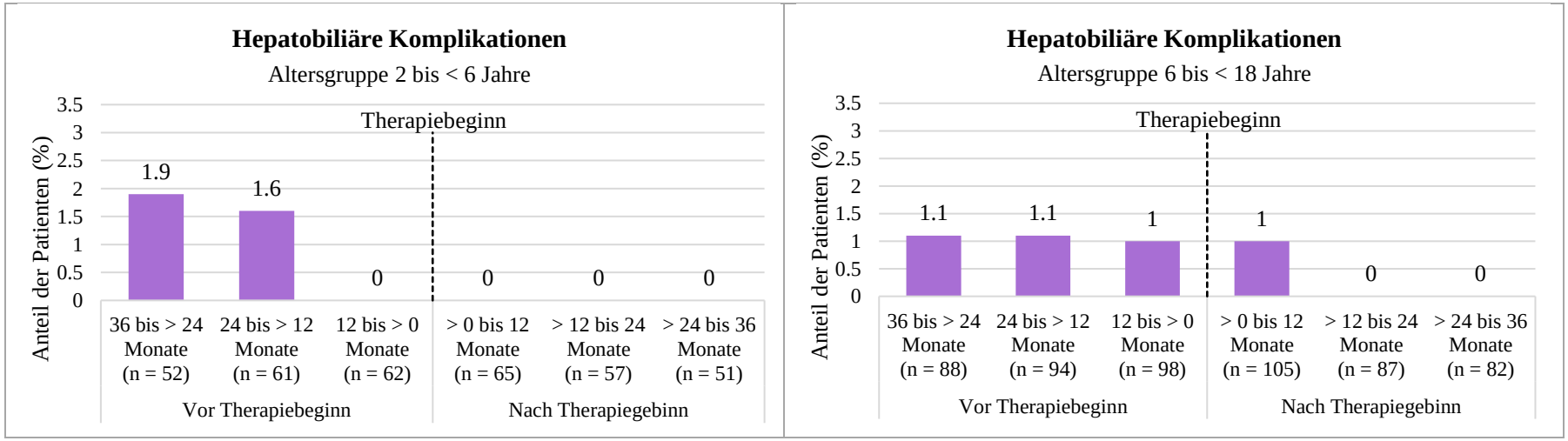


Abbildung 4-21: Anteil der Patienten mit hepatobiliären Komplikationen vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen)

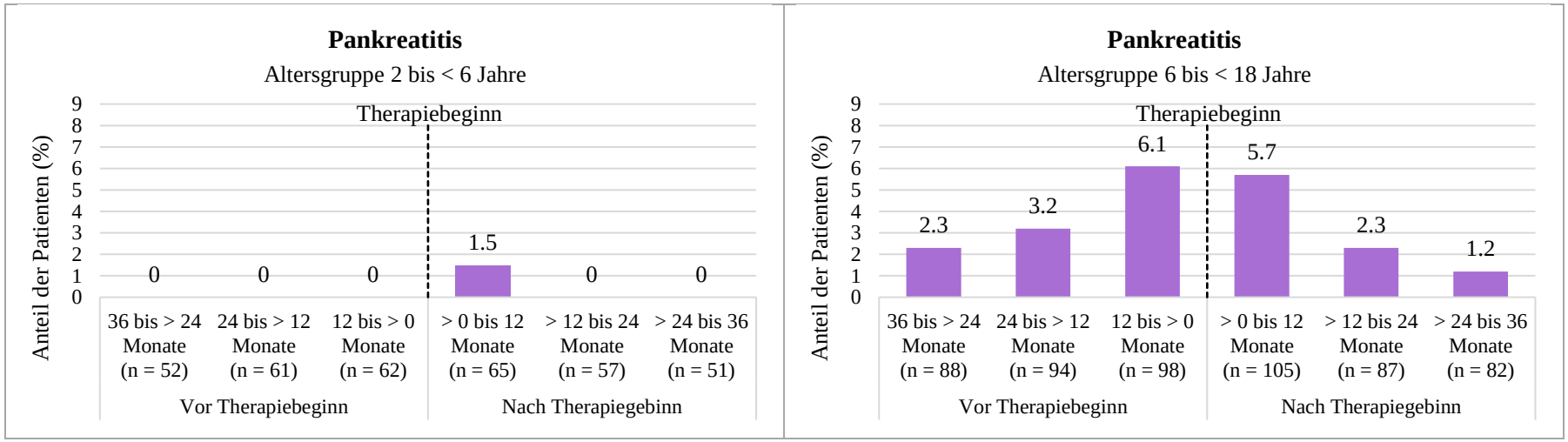


Abbildung 4-22: Anteil der Patienten mit Pankreatitis vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen)

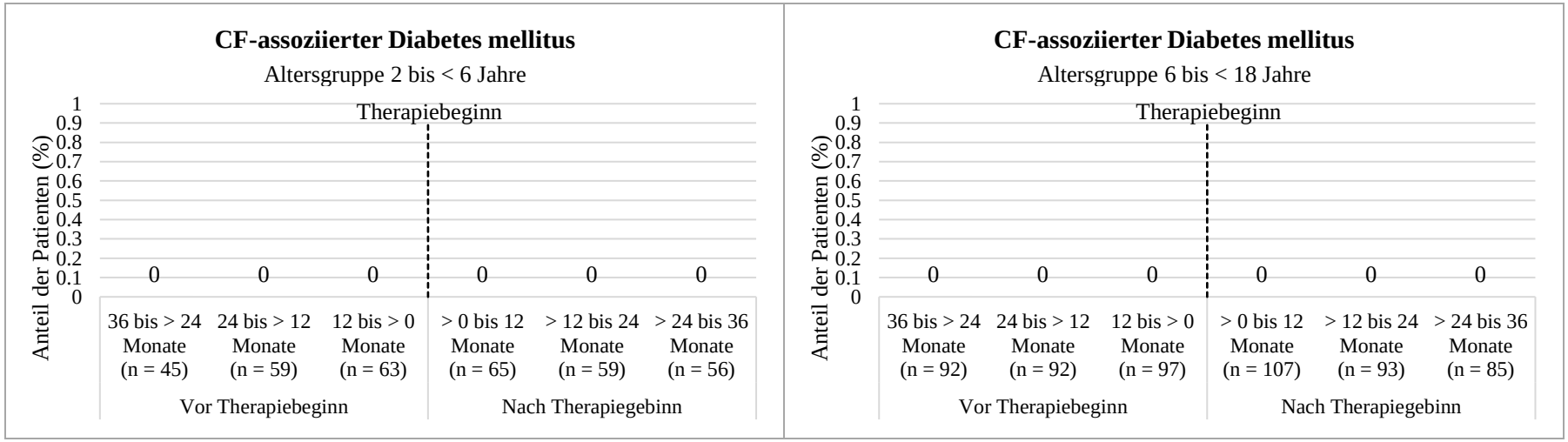


Abbildung 4-23: Anteil der Patienten mit CF-assoziiertem Diabetes mellitus vor und nach Therapiebeginn (VX15-770-122 – relevante Teilpopulationen)

4.3.2.3.3.15 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-130: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Schweißproben wurden mit einem hierzu zugelassenen Gerät (Macroduct®, Wescor, Logan Utah (UT)) bei festgelegten Studienvisiten gesammelt (d. h. in der Behandlungsphase zu Baseline, Woche 2, 24, 48 und 104). Die Auswertung der Proben wurde in einem Zentrallabor vorgenommen. 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 vorliegende Analyse der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) erfolgt anhand von deskriptiven Statistiken (Mittelwert und Standardabweichung) separat pro Visite bis Woche 104, wobei jeweils der tatsächliche Wert und die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert präsentiert werden. Der Verlauf der mittleren Änderung pro Studienvisite wird zudem im Rahmen eines Line Plots abgebildet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

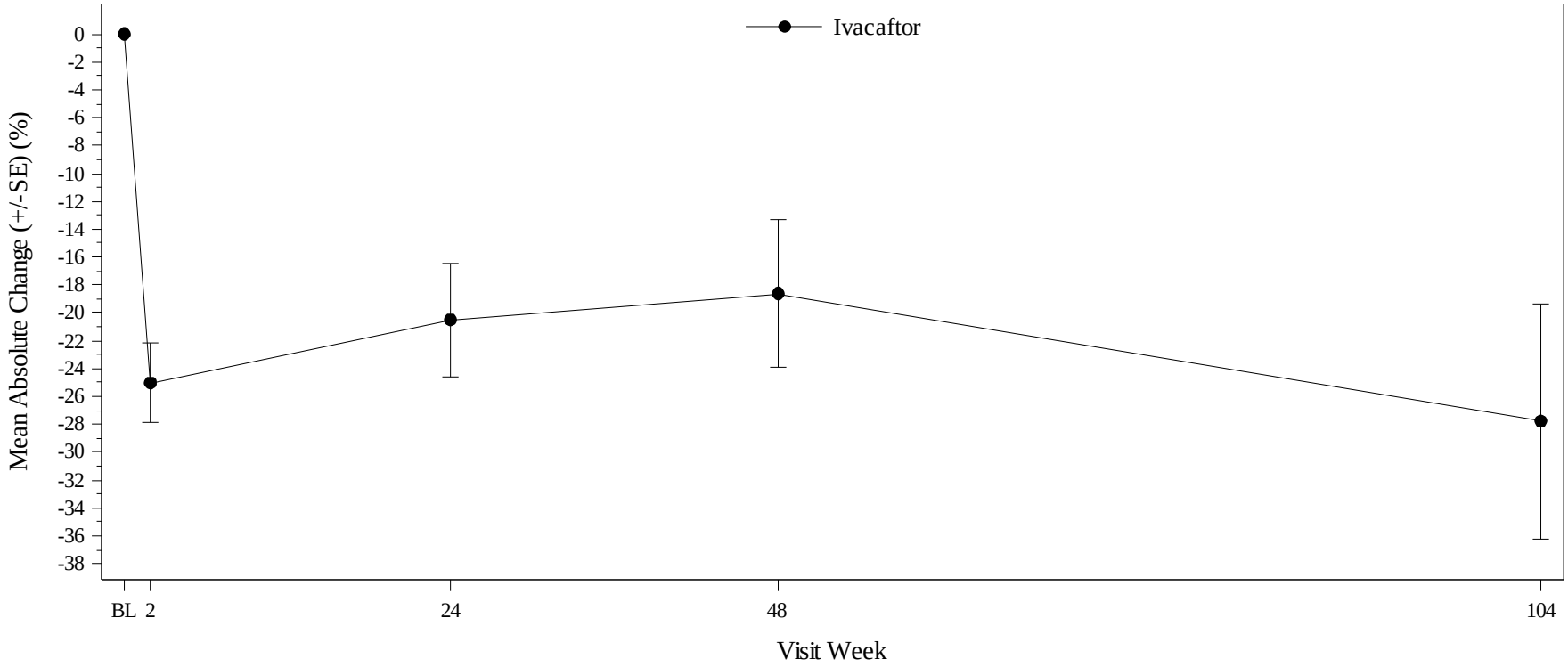
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**Visite**	**Tatsächlicher Wert**		**Absolute Veränderung gegenüber Baseline**	
		N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS					
IVA	Baseline	14	61,79 ± 25,00	–	
	Woche 2	15	36,70 ± 16,57	15	−25,04 ± 10,55
	Woche 24	14	41,29 ± 15,25	14	−20,50 ± 15,13
	Woche 48	12	41,25 ± 19,59	12	−18,63 ± 18,38
	Woche 104	4	52,25 ± 8,14	4	−27,75 ± 16,87

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Die mittlere Chloridkonzentration im Schweiß sank bei den Patienten in Studie VX12-770-112 nach Studienbeginn deutlich ab (Tabelle 4-131). Die mittlere Reduktion lag zu den verschiedenen Messzeitpunkten in der Behandlungsphase durchschnittlich zwischen 18,63 mmol/l (Woche 48) und 27,75 mmol/l (Woche 104). Die anhaltende Reduktion der Chloridkonzentration im Schweiß wird auch durch die grafische Darstellung der Veränderung im Studienverlauf deutlich (Abbildung 4-24).



	Number of Subjects				
Ivacaftor	14	14	14	12	4

Abbildung 4-24: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

4.3.2.3.3.16 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Der CFQ-R wurde mit Ausnahme der Follow-up-Visite bei allen geplanten Studienvisiten erhoben (d. h. in der Behandlungsphase zu Baseline, Woche 2, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 und 104). Hierzu füllten die Patienten den Fragebogen jeweils in validierter und übersetzter Form vor Beginn jeglicher anderer Messungen bei den Visiten aus. Im Alter ab 14 Jahren nutzen die Patienten die Version für „Jugendliche oder Erwachsene“ und füllten diese eigenständig aus. In der Altersgruppe von 12 bis < 14 Jahren verwendeten die Patienten die Version für „Kinder“ und füllten diese eigenständig aus. Bei den jüngeren Kindern < 12 Jahren wurde die Version für „Kinder“ im „Interviewer-Format“ eingesetzt und von den Kindern gemeinsam mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter vervollständigt. Insgesamt umfasst der Fragebogen in der Version für „Jugendliche oder Erwachsene“ 12 Domänen bzw. in der Version für „Kinder“ 8 Domänen[a]. • 3 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme[a], gastrointestinale Symptome) • 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion[a], Vitalität[a], Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung[a]) In jeder Domäne wurde die Bewertung der enthaltenen Fragen zu einem Score zwischen 0 und 100 Punkten zusammengefasst. Eine höhere Punktzahl einer Domäne bedeutet eine geringere Symptomatik bzw. eine bessere Lebensqualität. Die Analyse für die Domäne „Atmungssystem“[b] und alle anderen Domänen erfolgt jeweils anhand von deskriptiven Statistiken (Mittelwert und Standardabweichung) separat pro Visite bis Woche 104, wobei jeweils der tatsächliche Wert und die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert präsentiert werden. Der Verlauf der mittleren Änderung pro Studienvisite wird zudem im Rahmen eines Line Plots abgebildet. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
a: Die Domänen Gewichtsprobleme, Rollenfunktion, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung sind ausschließlich in der Version für „Jugendliche und Erwachsene“ enthalten. b: Für die Domäne „Atmungssystem“ erfolgt außerdem eine Responderanalyse (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.17). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**Visite**	**Tatsächlicher Wert[a]**		**Absolute Veränderung gegenüber Baseline**	
		N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS					
IVA	Baseline	15	81,11 ± 19,28	–	
	Woche 2	15	88,89 ± 10,29	15	7,78 ± 15,26
	Woche 12	15	90,56 ± 9,89	15	9,44 ± 16,92
	Woche 24	14	90,48 ± 7,91	14	10,71 ± 16,48
	Woche 36	12	84,72 ± 18,75	12	6,94 ± 20,67
	Woche 48	12	83,33 ± 20,72	12	5,56 ± 13,91
	Woche 60	12	86,11 ± 11,96	12	8,33 ± 15,49
	Woche 72	10	89,17 ± 12,45	10	12,50 ± 15,84
	Woche 84	9	83,33 ± 12,50	9	8,33 ± 16,14
	Woche 96	5	85,00 ± 14,91	5	11,67 ± 13,94
	Woche 104	4	83,33 ± 11,79	4	8,33 ± 18,00

a: Eine höhere Punktzahl einer Domäne bedeutet eine geringere Symptomatik.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Bei der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R wurde während der Behandlungsphase in Studie VX12-770-112 bezüglich der mittleren Veränderung der Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert jeweils bei allen Visiten eine Verbesserung beobachtet (Tabelle 4-133). Die Spanne der durchschnittlichen Verbesserung reicht von 5,56 Punkten (Woche 48) bis 12,50 Punkten (Woche 72). Eine grafische Darstellung des Verlaufs über die einzelnen Visiten findet sich in Abbildung 4-25.

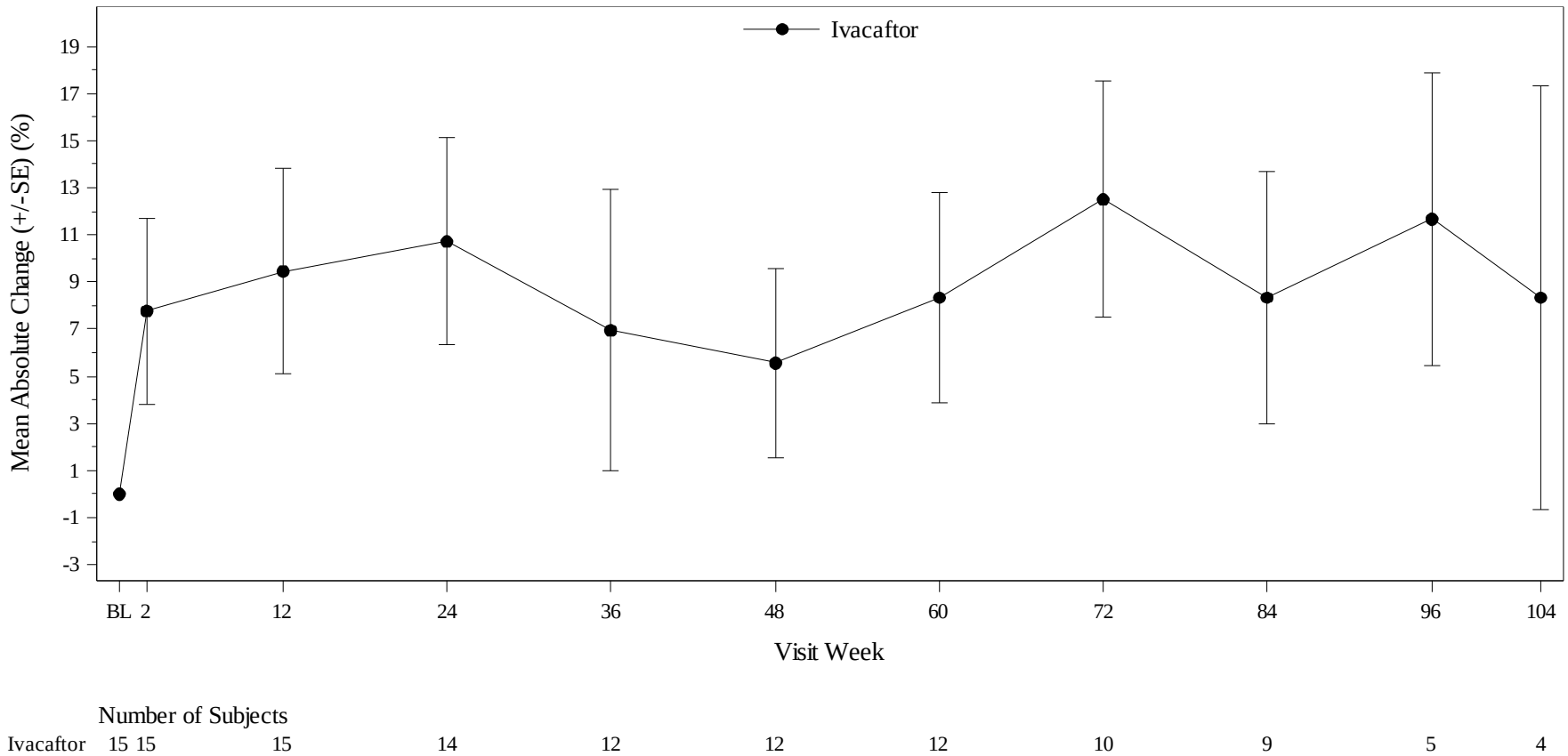


Abbildung 4-25: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

4.3.2.3.3.17 Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung von „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Erhebung des CFQ-R und Berechnung der Punktzahl in den Domänen erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-132. Die dargestellte Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ bezieht sich auf die durchschnittlich absolute Veränderung über alle post-Baseline-Visiten bis Woche 48. Als Response-Kriterium wird eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte betrachtet, da eine Differenz von ≥ 4 Punkten für die Domäne „Atmungssystem“ als MCID angegeben wird [57]. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllten. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für „Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS		
IVA	15	7 (46,7)

a: Patienten mit einer durchschnittlichen absoluten Verbesserung um mindestens 4 Punkte bezogen auf alle post-Baseline-Visiten bis Woche 48.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Knapp die Hälfte der Patienten (47 %) zeigte in den ersten 48 Wochen der Behandlungsphase in Studie VX12-770-112 eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Tabelle 4-135). Ein entsprechender Anstieg um mindestens 4 Punkte entspricht einer spürbaren Verbesserung für die Patienten. Dieser Schwellenwert für die Domäne „Atmungssystem“ wird in der Literatur als MCID angegeben [57].

4.3.2.3.3.18 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX12-770-112	Die Erhebung des CFQ-R und Berechnung der Punktzahl in den Domänen erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-132. Die präsentierten Ergebnisse für die nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik beinhaltet ausschließlich die Domäne „gastrointestinale Symptome“. Die Domäne „Gewichtsprobleme“, die ebenfalls zur Symptomatik zählt, ist ausschließlich in der Version des Fragebogens für „Jugendliche und Erwachsene“ (Alter ≥ 14 Jahre) enthalten, weshalb für diese Domäne in der relevanten Teilpopulation keine Daten vorliegen. Die Analyse in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ erfolgt analog zur Domäne „Atmungssystem“ anhand von deskriptiven Statistiken pro Visite. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

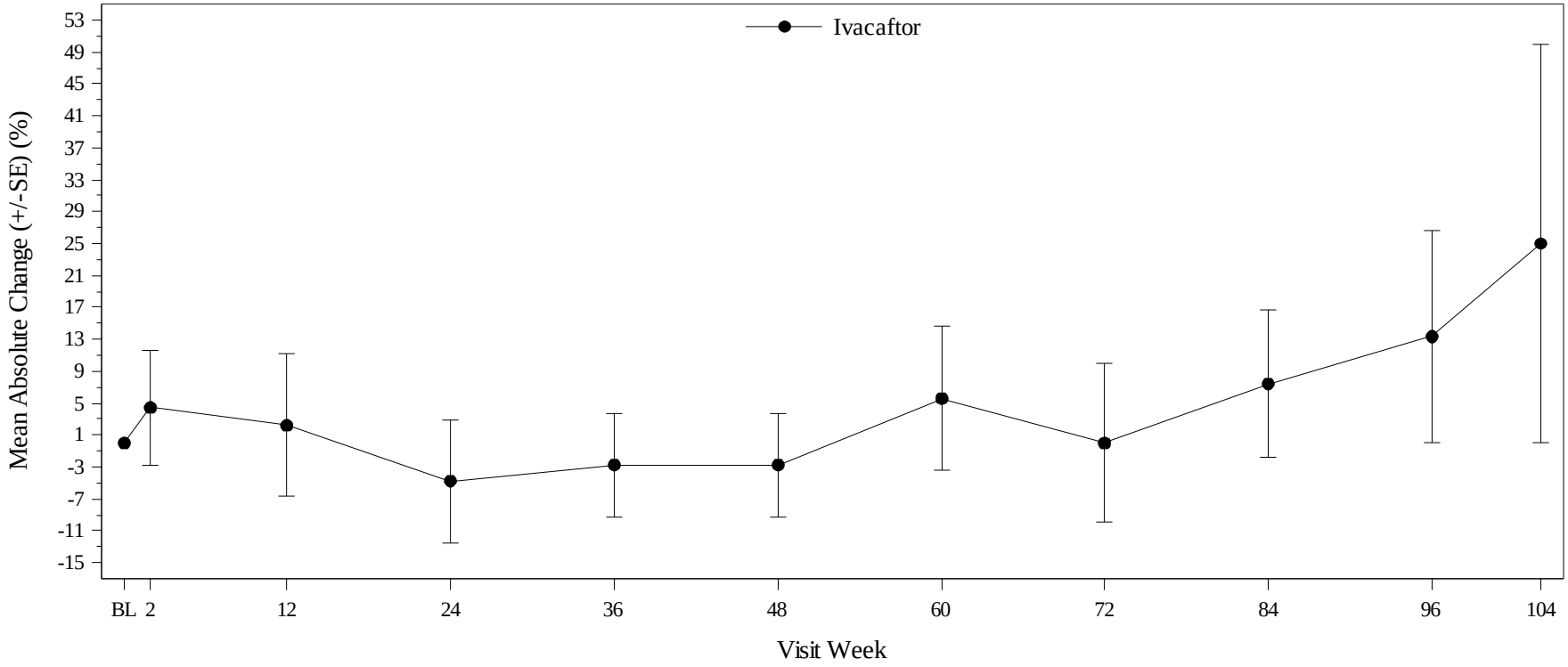
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 104 Wochen“ (Domäne: „gastrointestinale Symptome“) – weitere Untersuchungen

Studienarm	**Visite**	**Tatsächlicher Wert[a]**		**Absolute Veränderung gegenüber Baseline**	
		N	**MW ± SD**	**N**	**MW ± SD**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS					
IVA	Baseline	15	82,22 ± 30,52	–	
	Woche 2	15	86,67 ± 21,08	15	4,44 ± 27,79
	Woche 12	15	84,44 ± 21,33	15	2,22 ± 34,43
	Woche 24	14	76,19 ± 30,46	14	−4,76 ± 28,81
	Woche 36	12	75,00 ± 20,72	12	−2,78 ± 22,29
	Woche 48	12	75,00 ± 28,87	12	−2,78 ± 22,29
	Woche 60	12	83,33 ± 17,41	12	5,56 ± 31,25
	Woche 72	10	73,33 ± 26,29	10	0,00 ± 31,43
	Woche 84	9	81,48 ± 17,57	9	7,41 ± 27,78
	Woche 96	5	80,00 ± 18,26	5	13,33 ± 29,81
	Woche 104	4	91,67 ± 16,67	4	25,00 ± 50,00

a: Eine höhere Punktzahl einer Domäne bedeutet eine geringere Symptomatik.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Während der Behandlungsphase in Studie VX12-770-112 zeigte hinsichtlich der Domäne „gastrointestinale Symptome“ keine eindeutige Verbesserung oder Verschlechterung (Tabelle 4-137). In Bezug auf die mittlere Veränderung der Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich bei den verschiedenen Visiten teilweise ein Anstieg und teilweise eine Reduktion. Abbildung 4-26 stellt den Verlauf über die Visiten grafisch dar.



	Number of Subjects										
Ivacaftor	15	15	15	14	12	12	12	10	9	5	4

Abbildung 4-26: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

4.3.2.3.3.19 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-138: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Erhebung des CFQ-R und Berechnung der Punktzahl in den Domänen erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 4-132. Die präsentierten Ergebnisse für die Domänen des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltet die Score für „körperliches Wohlbefinden“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“. Die Domänen „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“, die ebenfalls zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählen, sind ausschließlich in der Version des Fragebogens für „Jugendliche und Erwachsene“ (Alter ≥ 14 Jahre) enthalten, weshalb für diese Domäne in der relevanten Teilpopulation keine Daten vorliegen. Die Analyse in den Domänen zur Lebensqualität erfolgt jeweils analog zur Domäne „Atmungssystem“ anhand von deskriptiven Statistiken pro Visite. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das FAS zugrunde gelegt wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	Visite	Tatsächlicher Wert[a]		Absolute Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS					
Körperliches Wohlbefinden					
IVA	Baseline	15	80,37 ± 23,28	–	
	Woche 2	15	81,48 ± 24,00	15	1,11 ± 5,23
	Woche 12	15	84,81 ± 23,33	15	4,44 ± 12,98
	Woche 24	14	85,71 ± 15,67	14	6,75 ± 14,81
	Woche 36	12	84,72 ± 21,47	12	7,87 ± 11,72
	Woche 48	12	86,11 ± 18,12	12	9,26 ± 13,68
	Woche 60	12	80,56 ± 25,68	12	3,70 ± 10,42
	Woche 72	10	88,89 ± 19,07	10	10,56 ± 12,68
	Woche 84	9	83,95 ± 21,60	9	3,70 ± 13,61
	Woche 96	5	85,56 ± 16,48	5	0,00 ± 7,86
	Woche 104	4	91,67 ± 13,22	4	4,17 ± 5,32
Gefühlslage					
IVA	Baseline	15	85,00 ± 14,42	–	
	Woche 2	15	83,61 ± 13,03	15	−1,39 ± 8,28
	Woche 12	15	80,28 ± 11,62	15	−4,72 ± 10,43
	Woche 24	14	81,59 ± 10,88	14	−2,34 ± 12,13
	Woche 36	12	81,94 ± 11,14	12	−0,69 ± 11,90
	Woche 48	12	77,08 ± 11,45	12	−5,56 ± 12,60
	Woche 60	12	82,99 ± 8,23	12	0,35 ± 11,98
	Woche 72	10	80,42 ± 11,63	10	−2,08 ± 9,87
	Woche 84	9	74,54 ± 13,89	9	−7,87 ± 15,37
	Woche 96	5	70,00 ± 8,01	5	−15,00 ± 10,46
	Woche 104	4	73,96 ± 19,95	4	−15,63 ± 5,24
Soziale Einschränkungen					
IVA	Baseline	15	72,80 ± 16,52	–	
	Woche 2	15	77,67 ± 15,78	15	4,87 ± 11,13
	Woche 12	15	70,16 ± 16,34	15	−2,65 ± 15,38
	Woche 24	14	74,60 ± 15,38	14	2,95 ± 16,35
	Woche 36	12	80,95 ± 15,60	12	10,32 ± 12,97
	Woche 48	12	75,79 ± 14,85	12	5,16 ± 12,75

Studienarm	Visite	Tatsächlicher Wert[a]		Absolute Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW ± SD	N	MW ± SD
	Woche 60	12	79,76 ± 13,02	12	9,13 ± 12,43
	Woche 72	10	80,48 ± 12,98	10	9,52 ± 12,09
	Woche 84	9	77,25 ± 19,75	9	4,76 ± 11,90
	Woche 96	5	80,00 ± 9,16	5	6,67 ± 13,72
	Woche 104	4	75,00 ± 16,21	4	1,19 ± 17,98
Körperbild					
IVA	Baseline	15	91,85 ± 12,22	–	
	Woche 2	15	85,19 ± 20,86	15	−6,67 ± 13,15
	Woche 12	15	94,07 ± 12,51	15	2,22 ± 8,61
	Woche 24	14	84,92 ± 20,72	14	−6,35 ± 14,92
	Woche 36	12	87,04 ± 18,85	12	−2,78 ± 15,80
	Woche 48	12	90,74 ± 10,42	12	0,93 ± 10,00
	Woche 60	12	96,30 ± 7,24	12	6,48 ± 10,00
	Woche 72	10	92,22 ± 17,41	10	3,33 ± 13,91
	Woche 84	9	91,36 ± 12,14	9	3,70 ± 9,62
	Woche 96	5	93,33 ± 14,91	5	4,44 ± 20,18
	Woche 104	4	88,89 ± 9,07	4	0,00 ± 15,71
Essstörungen					
IVA	Baseline	15	88,15 ± 13,59	–	
	Woche 2	15	85,93 ± 15,97	15	−2,22 ± 12,74
	Woche 12	15	81,48 ± 21,28	15	−6,67 ± 19,61
	Woche 24	14	82,54 ± 18,34	14	−4,76 ± 19,84
	Woche 36	12	82,41 ± 16,72	12	−3,70 ± 19,72
	Woche 48	12	90,74 ± 10,42	12	4,63 ± 15,32
	Woche 60	12	86,11 ± 15,80	12	0,00 ± 22,22
	Woche 72	10	86,67 ± 13,66	10	−2,22 ± 17,21
	Woche 84	9	85,19 ± 14,70	9	−4,94 ± 18,52
	Woche 96	5	68,89 ± 22,77	5	−17,78 ± 33,88
	Woche 104	4	80,56 ± 10,64	4	−11,11 ± 9,07
Therapiebelastung					
IVA	Baseline	15	71,85 ± 30,24	–	
	Woche 2	15	71,11 ± 23,68	15	−0,74 ± 18,53
	Woche 12	15	71,11 ± 30,52	15	−0,74 ± 14,83
	Woche 24	14	72,22 ± 27,13	14	2,38 ± 19,09

Studienarm	Visite	Tatsächlicher Wert[a]		Absolute Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW ± SD	N	MW ± SD
	Woche 36	12	64,81 ± 29,90	12	−1,85 ± 23,13
	Woche 48	12	73,15 ± 24,37	12	6,48 ± 23,91
	Woche 60	12	70,37 ± 24,31	12	3,70 ± 21,36
	Woche 72	10	75,56 ± 22,71	10	10,00 ± 19,21
	Woche 84	9	72,84 ± 28,93	9	8,64 ± 33,69
	Woche 96	5	64,44 ± 21,37	5	−2,22 ± 12,17
	Woche 104	4	63,89 ± 31,91	4	−5,56 ± 6,41

a: Eine höhere Punktzahl einer Domäne bedeutet eine bessere Lebensqualität.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]

Hinsichtlich der CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität zeigten sich während der Behandlungsphase in Studie VX12-770-112 jeweils keine eindeutigen Verbesserungen oder Verschlechterungen (Tabelle 4-139). In den Domänen zeigte sich in Bezug auf die mittlere Veränderung der jeweiligen Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert bei den verschiedenen Visiten jeweils teilweise ein Anstieg und teilweise eine Reduktion. Die einzige Ausnahme bildet die Domäne „körperliches Wohlbefinden“, bei der die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei allen Visiten positiv ausfiel. Abbildungen 4-27 bis 4-32 stellen den Verlauf über die Visiten jeweils grafisch dar.

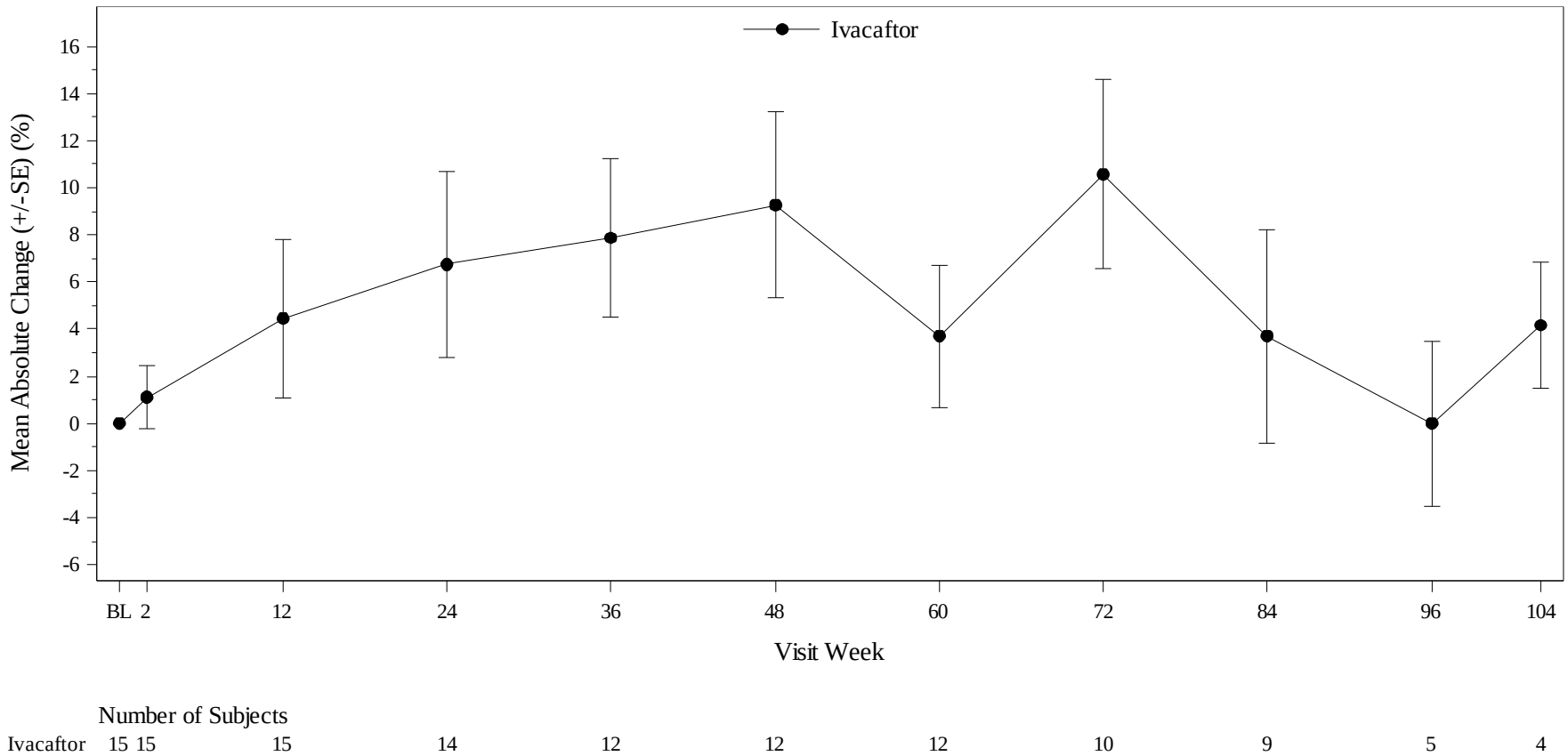


Abbildung 4-27: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

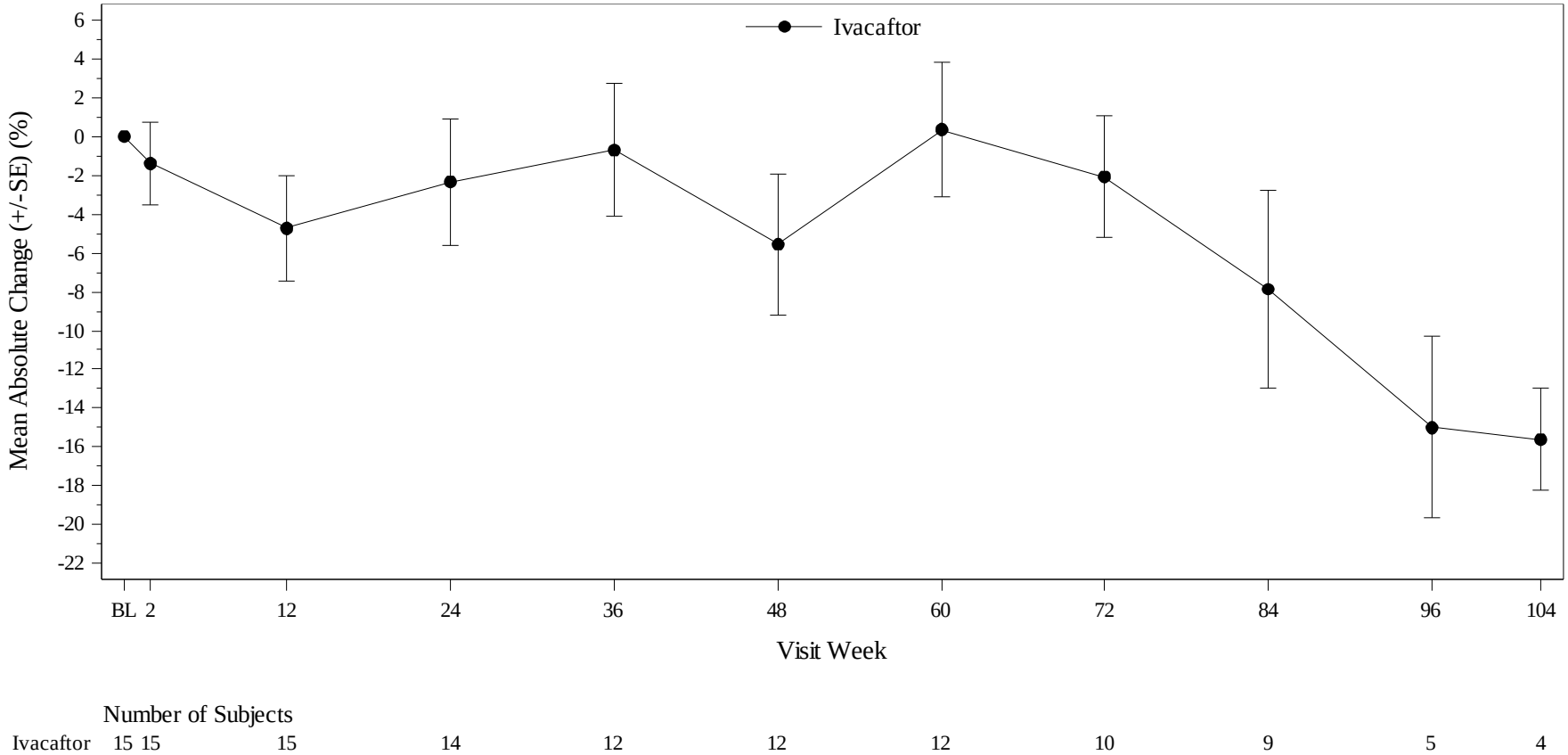


Abbildung 4-28: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

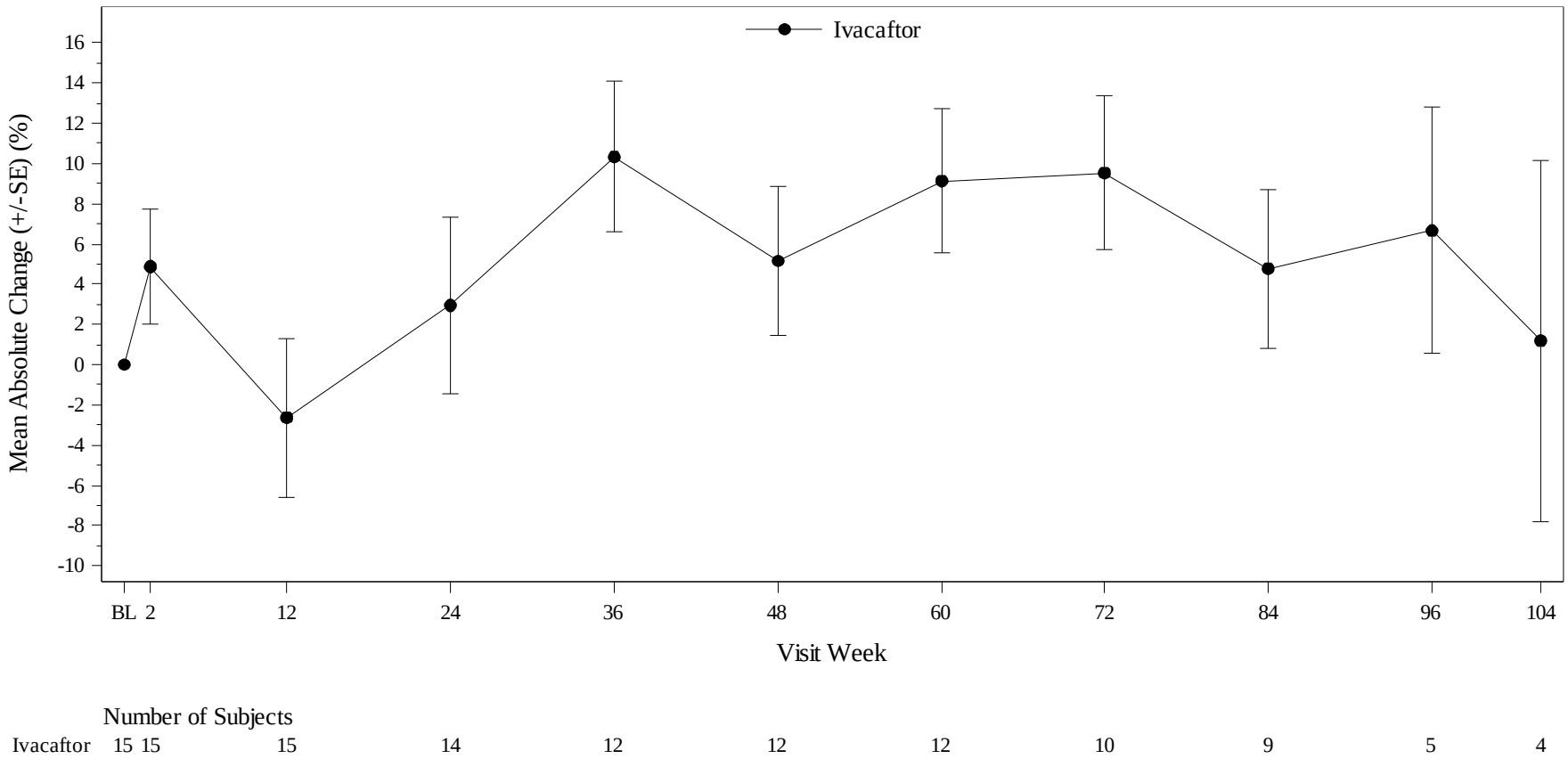


Abbildung 4-29: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Soziale Einschränkungen“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

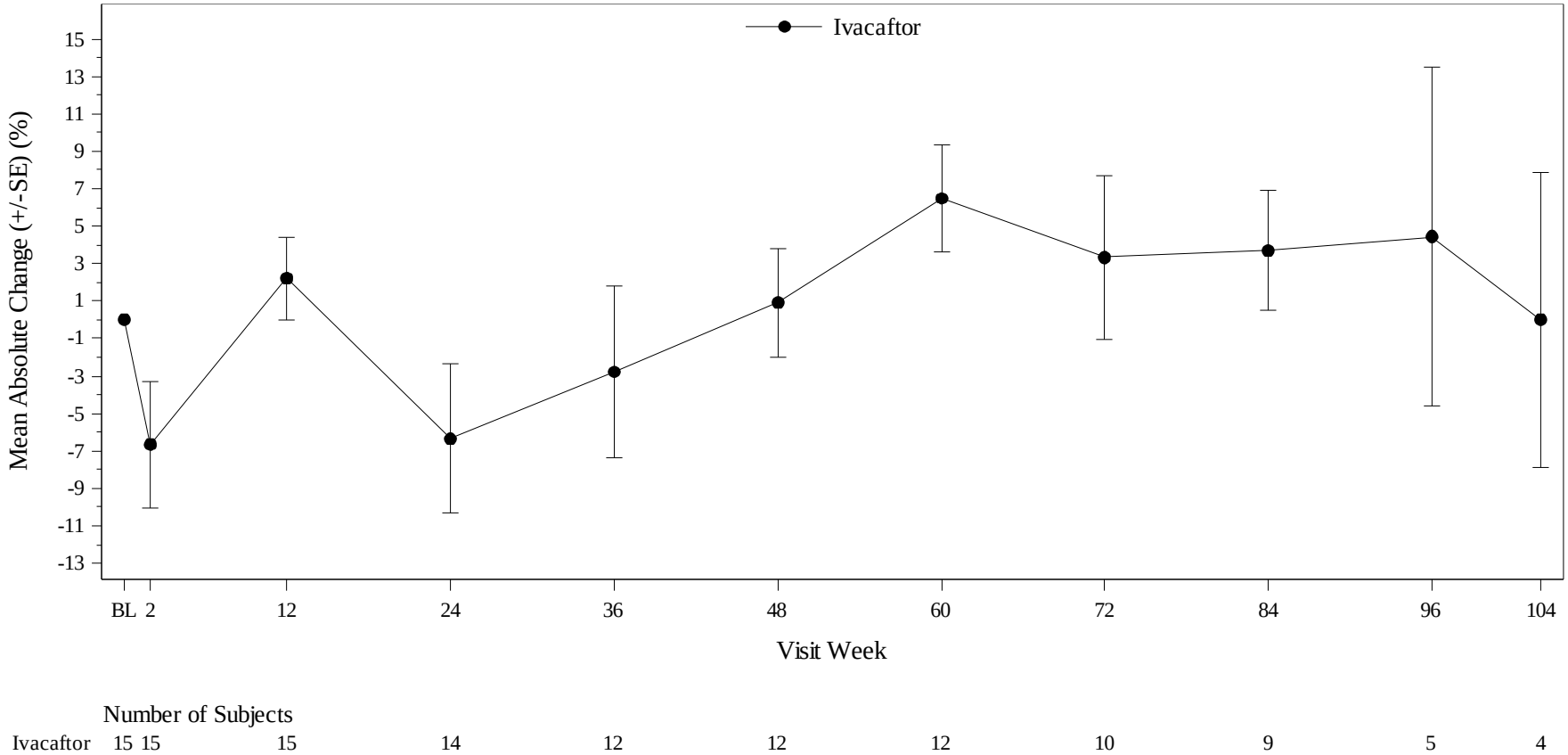


Abbildung 4-30: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

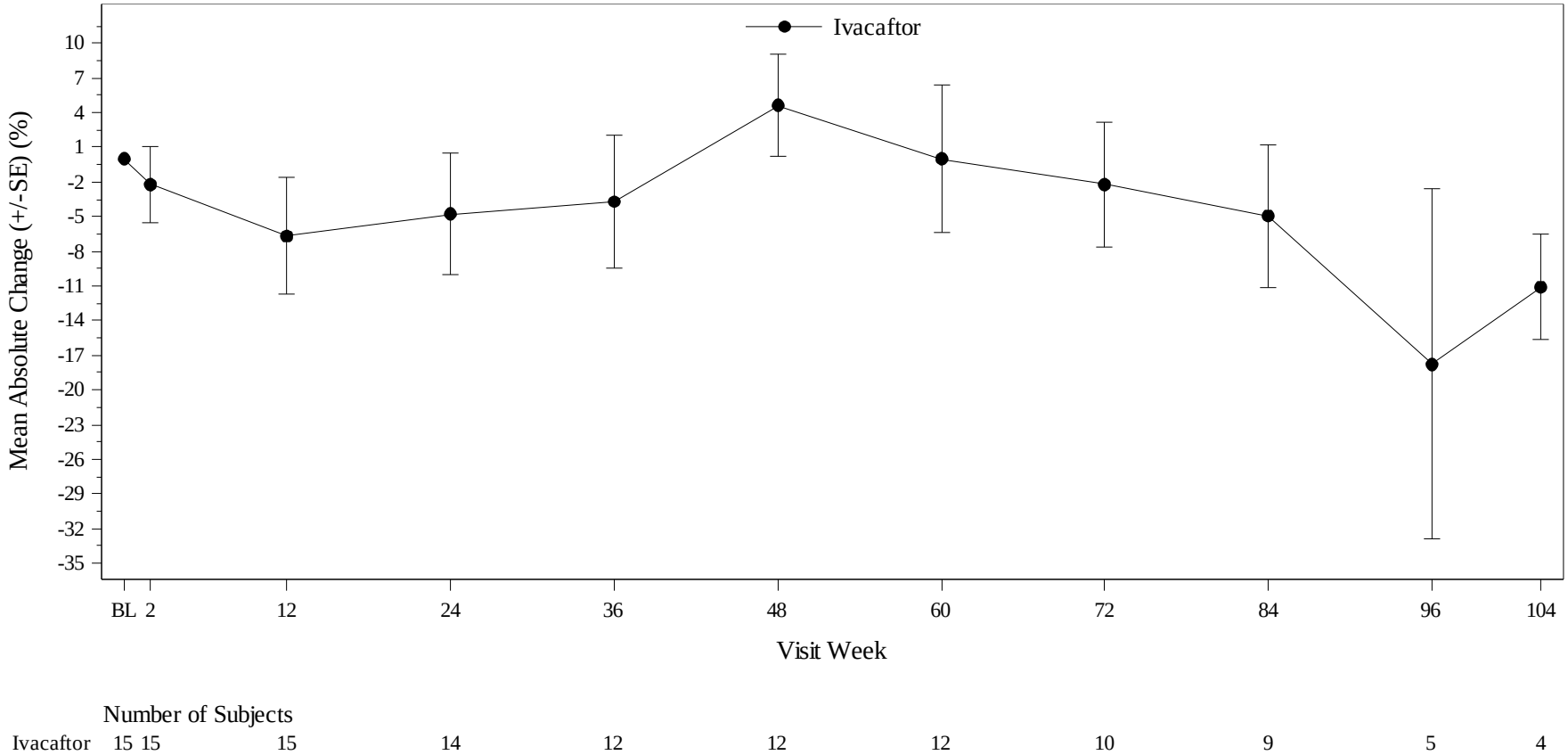


Abbildung 4-31: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

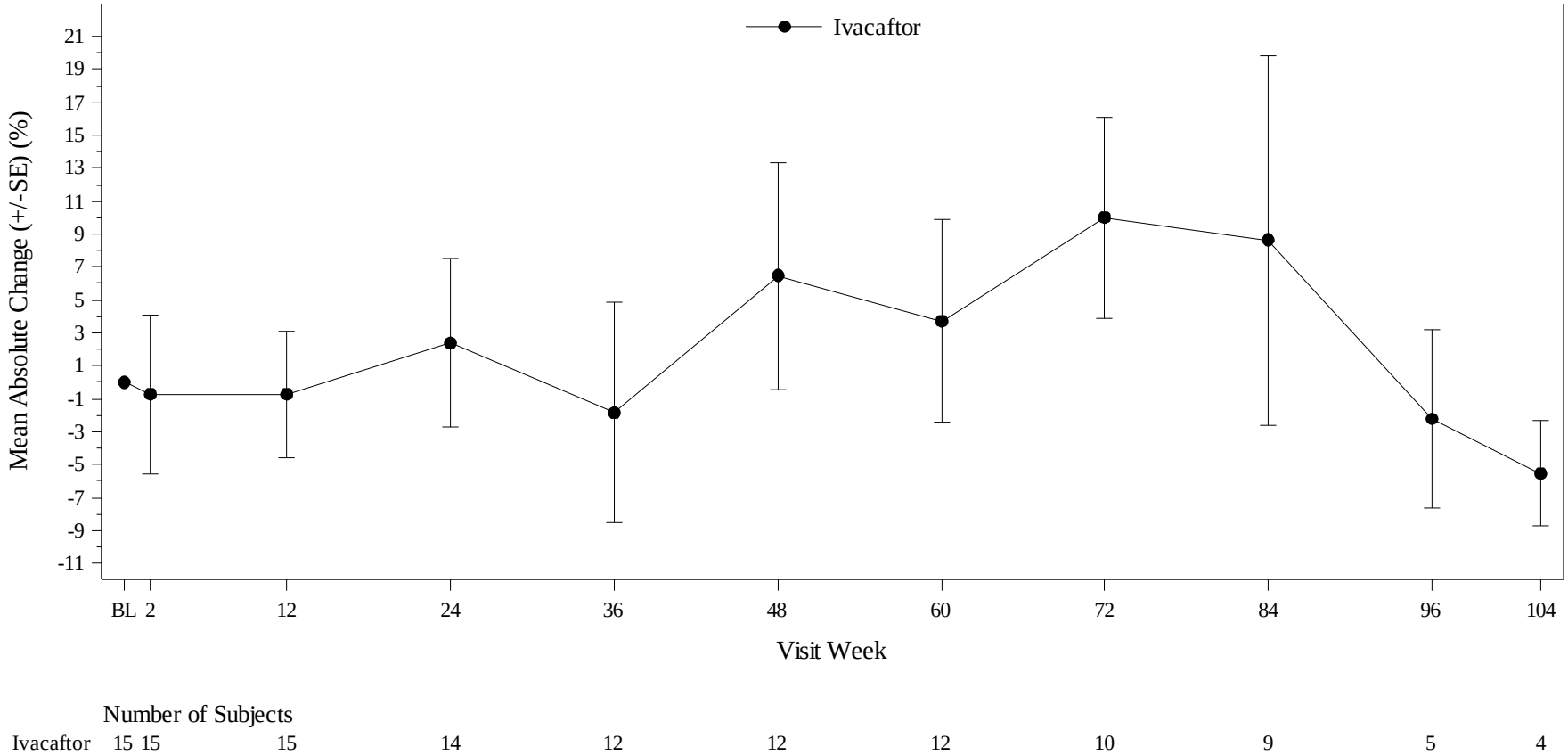


Abbildung 4-32: Verlaufsdarstellung der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R über 104 Wochen – weitere Untersuchungen (VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, FAS)

4.3.2.3.3.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-140: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	UE wurden im gesamten Studienzeitraum bis einschließlich des Follow-up erfasst. Als UE definiert war 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 den ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 104 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 5 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem UE. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, Safety Set		
IVA	15	15 (100,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Alle Patienten (100 %) zeigten im Laufe der Studie mindestens ein UE (Tabelle 4-141).

4.3.2.3.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-142: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX12-770-112	Die Definition von SUE basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den in Angaben in Tabelle 4-140. Als SUE definiert war jedes UE, bei dem mindestens eines der folgenden Kriterien 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) Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 104 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 5 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, Safety Set		
IVA	15	1 (6,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Bei einem Patienten (6,7 %) trat während der Studie ein SUE auf (Tabelle 4-143). Der betroffene Patient wies eine schwerwiegende „Flatulenz“ (PT) auf[21].

[21] Quelle: Listing mit individuellen Patientendaten der Studie VX12-770-112

4.3.2.3.3.22 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Definition von schweren UE basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den in Angaben in Tabelle 4-140. Als schwere UE sind UE von Grad ≥ 3 definiert. Der Schweregrad der UE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mithilfe der NCI-CTCAE Version 4.0 vorgenommen. Bei der Beurteilung der Schwere von UE bei Kindern sollte der Prüfarzt berücksichtigen, dass die Referenzbereiche bei Kindern von den in den CTCAE enthaltenen Angaben abweichen können. UE von CTCAE-Grad 4 und 5 wurden in den Studien unter Grad 4 („lebensbedrohlich“) zusammengefasst. Die Klassifizierung von UE, die nicht in CTCAE Version 4.0 enthalten waren, waren im Studienprotokoll entsprechende Vorgaben festgelegt (vgl. Tabelle 4-10). Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 104 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 5 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, Safety Set		
IVA	15	3 (20,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Drei Patienten (20 %) zeigten im Laufe der Studie schwere UE (Tabelle 4-145).

4.3.2.3.3.23 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX12-770-112	Die Definition der UE basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den in Angaben in Tabelle 4-140. Der Schweregrad der UE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mithilfe der NCI-CTCAE Version 4.0 vorgenommen. Bei der Beurteilung der Schwere von UE bei Kindern sollte der Prüfarzt berücksichtigen, dass die Referenzbereiche bei Kindern von den in den CTCAE enthaltenen Angaben abweichen können. UE von CTCAE-Grad 4 und 5 wurden in den Studien unter Grad 4 („lebensbedrohlich“) zusammengefasst. Die Klassifizierung von UE, die nicht in CTCAE Version 4.0 enthalten waren, waren im Studienprotokoll entsprechende Vorgaben festgelegt (vgl. Tabelle 4-10). Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 104 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 5 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem UE unterteilt nach Schweregrad. Dabei wurde bei Patienten mit mehreren UE unterschiedlicher Schwere ausschließlich der maximale Schweregrad berücksichtigt wurde, sodass die Patienten nur einmal gezählt wurden. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, Safety Set		
Grad 1		
IVA	15	8 (53,3)
Grad 2		
IVA	15	4 (26,7)
Grad 3		
IVA	15	3 (20,0)
Grad 4		
IVA	15	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Es traten in der Studie keine UE von Grad 4 auf (Tabelle 4-147). Drei Patienten (20 %) zeigten UE von Grad 3. Bei allen übrigen Patienten traten ausschließlich moderate (Grad 2) oder milde (Grad 1) UE auf.

4.3.2.3.3.24 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-148: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX12-770-112	Die Definition der UE, die zum Therapieabbruch führten, basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den in Angaben in Tabelle 4-140. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 104 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 5 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte. Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, Safety Set		
IVA	15	1 (6,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Ein Patient (6,8 %) brach die Studie aufgrund eines UE ab (Tabelle 4-149). Das zugrunde liegende UE wies den PT „forciertes Expirationsvolumen erniedrigt“ auf[21].

4.3.2.3.3.25 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 104 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-150: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX12-770-112	Die Definition der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, basiert auf den allgemeinen Vorgaben zur Erfassung von UE entsprechend den in Angaben in Tabelle 4-140. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines UE und der Studienmedikation bestand wurde vom Prüfarzt bewertet. Die Bewertung des Prüfarztes umfasste die folgenden Kategorien, die im Studienprotokoll anhand entsprechender Vorgaben definiert waren (siehe Tabelle 4-11): • Zusammenhang besteht • Zusammenhang besteht möglicherweise • Zusammenhang unwahrscheinlich • kein Zusammenhang Bei der Analyse der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert sind, wurden UE mit der Klassifikation „Zusammenhang besteht“ oder „Zusammenhang besteht möglicherweise“ berücksichtigt. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE, d. h. auf alle unter Behandlung aufgetretenen UE ab der ersten Dosis bis zur letzten Visite einschließlich des Follow-up. Somit sind alle Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der Behandlungsphase bis Woche 104 sowie während der darauffolgenden Nachbeobachtung von 3 bis 5 Wochen auftraten. Entsprechend der Vorgabe des G-BA, erkrankungsbezogene Ereignisse nicht zu berücksichtigen, wurden bei den im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ jeweils ausgeschlossen. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, das mit der Studienmedikation assoziiert war.

Studie	Operationalisierung
	Die präsentierte Auswertung beinhaltet ausschließlich die relevante Teilpopulation (Patienten im Alter < 18 Jahren mit vorheriger Teilnahme an Studie VX11-770-110), wobei das Safety Set zugrunde gelegt wurde.[a]
a: Das Safety Set stimmt in der vorliegenden Studie mit dem FAS überein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, über 104 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studienarm	N	Patienten mit Ereignis n (%)
VX12-770-112 – relevante Teilpopulation, Safety Set		
IVA	15	6 (40,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]		

Bei 6 Patienten (40 %) traten UE auf, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (Tabelle 4-151).

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

4.3.2.3.3.26 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.19.***

Nicht zutreffend, da für die weiteren Untersuchungen keine Subgruppenanalysen dargestellt werden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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 4-152: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
VX12-770-112	[111-114]	[104]	[41, 42]
VX15-770-122	[116, 117]	Nicht zutreffend	[43, 115]

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

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor wird im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der Studie VX11-770-110 eine hochwertige RCT einbezogen. Ergänzt werden die Nachweise aus dieser Studie durch Ergebnisse der zughörigen Rollover-Studie VX12-770-112, sowie durch Evidenz aus dem Versorgungsalltag aus der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122.

Die RCT VX11-770-110 ermöglicht einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor mit der zVT BSC. Ungeachtet der relativ geringen Fallzahl in der relevanten Teilpopulation (Alter < 18 Jahre) weist diese Studie insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die anderen beiden Studien sind mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Als unterstützende Evidenz liefern diese Studien dennoch wichtige Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Endpunkte umfassen die Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Als direkter Nachweis der kausalen Wirkung von Ivacaftor nimmt die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß als ergänzender Morbiditätsendpunkt eine entscheidende Stellung ein und ist somit zwangsläufig auch für die Patienten relevant. Alle anderen einbezogenen Endpunkte sind grundsätzlich in der Indikation CF als patientenrelevant im Sinn einer unmittelbaren Erfahrbarkeit durch die Patienten zu betrachten.

Evidenzstufe

Mit der RCT VX11-770-110 liegt eine Studie mit für die Nutzenbewertung hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib). Die ergänzend betrachteten Studien VX12-770-112 und VX15-770-122 weisen mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad auf (Evidenzstufe IV).

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 des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie VX11-770-110 abgeleitet, die in Abschnitt 4.3.1.3 umfassend dargestellt wird. Ergänzend werden außerdem die Ergebnisse der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 sowie der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 im Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich präsentiert. Alle drei Studien bildeten für das Zulassungsverfahren der EMA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [7]. Insbesondere waren im Zulassungsprozess die Ergebnisse der genannten Beobachtungsstudie VX15-770-122 ausschlaggebend, die im Vergleich zum Erstzulassungsantrag von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H-Mutation zusätzlich vorgelegt werden konnten.[3] Außerdem wurde nun auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung der Biomarker Schweißchlorid von der EMA für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen – das war im Rahmen der initialen Zulassung noch nicht der Fall; bei den Erwachsenen hatte man ebenfalls eine signifikante Verringerung des Schweißchlorids gesehen. Die EMA sieht nun in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor auch für die Altersgruppe der (Klein-)Kinder. Rapide und nachhaltige Verminderungen der Chloridkonzentration im Schweiß konnten mit Ivacaftor über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten mit einer R117H-Mutation

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. bei Säuglingen, Kinder und Jugendlichen mit R117H-Mutation, wird im Folgenden außerdem die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der zulassungsbegründenden RCT (VX11-770-110) von erwachsenen CF-Patienten mit der gleichen Mutation wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert. Das Anwendungsgebiet *Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt* hat bereits mehrfach eine Nutzenbewertung durchlaufen (Anwendungsgebiet D, Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200 und 2019-09-01-D-480) [8, 9], wobei vom G-BA jüngst ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt wurde [10].

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA [11] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert [12].

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz aus Anwendungsgebiet D (*Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt*) auf die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (*Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt*).

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

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

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit der Zusatznutzen für die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet mithilfe eines Evidenztransfers eingeschätzt werden kann.

Ivacaftor wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersstufen mit der gleichen Mutation

Die Kinder der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes haben die gleiche krankheitsverursachende R117H-Mutation im CFTR-Gen wie die Populationen der Erwachsenen im Anwendungsgebiet D. Die Populationen unterscheiden sich also lediglich hinsichtlich ihres Alters: Das vorliegende Anwendungsgebiet G umfasst Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren, das Anwendungsgebiet D Patienten ab einem Alter von 18 Jahren.

Im Rahmen eines pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körpergewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor gefunden und die Darreichungsform optimiert. Es konnte gezeigt werden, dass damit vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 18 Jahren erreicht werden [13, 14]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet D gezeigt werden konnten.

Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist.

Der natürliche Verlauf der CF ist in Patienten mit der gleichen Mutation vergleichbar

Die CF ist eine genetisch bedingte, chronisch progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen Schäden und der Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp [15]. Die Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes G haben die gleiche krankheitsverursachende R117H-Mutation wie die Erwachsenenpopulation des Anwendungsgebietes D [16]. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters.

Innerhalb dieser Populationen mit mindestens einer R117H-Mutation auf einem Allel ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können.

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter [17, 18]. Bei jungen Patienten (insbesondere Säuglingen und Kindern) wie im vorliegenden Anwendungsgebiet G ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten des Anwendungsgebietes D [16]. Organstörungen sind noch nicht so stark ausgeprägt, werden aber im weiteren Verlauf ebenso irreversibel. In frühen Stadien werden pulmonale Exazerbationen (die schwere Einschränkungen des Gesundheitszustandes bedeuten) seltener beobachtet und Lungenfunktionseinbußen sind mit herkömmlicher Spirometrie kaum sicher zu erfassen [17, 18]. Auch wenn die Erkrankung bei Patienten mit einer R117H-Mutation, bei der die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben ist, im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen und Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint und dadurch die Illusion einer milderen Erkrankung erweckt wird [19], lassen sich bereits bei Diagnose im Kindesalter CF-typische Symptome wie erhöhte Chloridwerte im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion, ein schlechterer Ernährungsstatus, eine Pankreasinsuffizienz und eine Besiedlung mit Pseudomonas aeruginosa feststellen [20]. Mit zunehmendem Alter der Patienten mit einer R117H-Mutation ist eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV_1) [21-23] bis hin zu ähnlich dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion, wie bei

Patienten, die für die schwerwiegende F508del-Mutation homozygot sind, zu verzeichnen. Obwohl die meisten Patienten mit einer R117H-Mutation zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, besitzen diese jedoch ein erhöhtes Risiko, eine Pankreas-insuffizienz sowie außerdem eine Infertilität im weiteren Verlauf zu entwickeln [19]. Auch erfahren Patienten mit einer R117H-Mutation eine erhebliche Krankheitslast [24]. Vor allem im jungen Erwachsenenalter wird diese wahrgenommen durch den für die Erkrankung typischen Lungenfunktionsverlust und einem damit einhergehenden Lebensqualitätsverlust, sowie aufgrund der zunehmenden Belastung durch pulmonale Exazerbationen und der multi-systemischen Manifestationen der CF [24].

In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und somit die Sekundärprävention bei jungen CF-Patienten ist. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [25-28]. Den womöglich „stillen Jahren“ der CF kommt dadurch besondere Bedeutung zu [29]. Lebensverkürzende Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere an Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [17, 18, 30]. Daraus ergeben sich Leitlinienempfehlungen zum frühen Therapiebeginn bei CF mit CFTR-Modulatoren [30, 31]. So empfiehlt auch die S3-Leitlinie der AWMF die Behandlung mit Ivacaftor bereits bei Kleinkindern ab 12 Monaten mit Gating-Mutationen [32]. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung hält der G-BA für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF fest, dass „das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist […]“ [25]. Für Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist eine frühzeitige, kausale Therapie mittels CFTR-Modulatoren laut G-BA ebenso angezeigt [33].

Ein möglichst früher Therapiebeginn setzt eine möglichst frühe Diagnose der CF voraus. In diesem Zusammenhang ist die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland seit dem 01. September 2016 hervorzuheben [34]. Gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor wird dies zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung mit sich bringen. Damit kann eine Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über einen langen Zeitraum erzielt werden.

In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Früh-diagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben [35-39].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der ist aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben. Der Krankheitsverlauf an sich ist bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation vergleichbar und das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist damit erfüllt. Auch für Patienten mit einer R117H-Mutation ist der frühestmögliche kausale Behandlungsbeginn mit Ivacaftor anzustreben, um

einen größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten zu erzielen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor ist bei CF-Patienten mit R117H-Mutation unterschiedlicher Altersgruppen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren mit einer R117H-Mutation werden im vorliegenden Dossier anhand der Zulassungsstudie VX11-770-110 sowie der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 und der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122 im Abschnitt 4.3.1.3 bzw. 4.3.2.3.3 ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von erwachsenen Patienten mit CF mit der gleichen Mutation sind separat in Modul 4 D des bereits bewerteten Dossiers für dieses Anwendungsgebiet dargestellt und beruhen ebenfalls auf der Studie VX11-770-110 [16]. Zur Übersicht findet sich die Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte durch den G-BA in der nachfolgenden Abbildung 4-33. Für die erwachsenen CF-Patienten mit einer R117H-Mutation hat der G-BA einen geringen Zusatznutzen der Therapie mit Ivacaftor beschieden [10].

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Atmungssystems-Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in der Gefühlslage und in der Vitalität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-33: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX11-770-110 für die Erwachsenen
Quelle: [10]

In Tabelle 4-153 findet sich eine Übersicht der Ergebnisse für (Klein-)Kinder aus der Studie VX11-770-110 sowie den ergänzend von der EMA berücksichtigten Studien VX12-770-112 und VX15-770-122. Im Folgenden werden die Ergebnisse der (Klein-)Kinder aus diesen drei Studien mit den Ergebnissen der Erwachsenen aus der Studie VX11-770-110 verglichen.

Tabelle 4-153: Übersicht der Studienergebnisse im Anwendungsgebiet der Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Mortalität			
Anzahl Todesfälle	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	Anteil 0 %	Anteil (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 1,5 % | 0 %
Morbidität			
Veränderung des $FEV_{1\%}$ (absolute Veränderung[e])	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert −1,04 [−2,03; −0,04], 0,0416 *Responderanalyse*[f] RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 33,3 %)	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84 *Responderanalyse*[f] Anteil 33,3 %	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn / MW ± SD (6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: 1,13 ± 7,22 > 12 bis 24 Monate: 0,48 ± 9,06 > 24 bis 36 Monate: 1,01 ± 9,10 (Es liegt keine Responderanalyse vor.)
Veränderung des BMI z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert −0,34 [−1,27; 0,60], 0,4589	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn / MW ± SD (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: 0,11 ± 0,46 | −0,02 ± 0,41 > 12 bis 24 Monate: 0,07 ± 0,56 | −0,03 ± 0,47 > 24 bis 36 Monate: 0,05 ± 0,68 | 0,00 ± 0,57

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Veränderung des Körpergewicht z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,11 [−0,82; 1,03], 0,8126	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn — MW ± SD (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: 0,07 ± 0,30 | 0,02 ± 0,26 > 12 bis 24 Monate: 0,11 ± 0,45 | 0,04 ± 0,37 > 24 bis 36 Monate: 0,10 ± 0,57 | 0,06 ± 0,51
Veränderung des Körpergröße z-Scores	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert 0,95 [−0,03; 1,93], 0,0574	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	Zeitabschnitte nach Therapiebeginn — MW ± SD (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) > 0 bis 12 Monate: −0,01 ± 0,33 | 0,03 ± 0,15 > 12 bis 24 Monate: 0,07 ± 0,39 | 0,05 ± 0,26 > 24 bis 36 Monate: 0,04 ± 0,50 | 0,06 ± 0,36
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %) *Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* Anteil 6,7 % *Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* Anteil 6,7 %	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* Zeitabschnitte vor Therapiebeginn — Anteil (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 11,5 % | 10,9 % 24 bis > 12 Monate: 6,5 % | 9,5 % 12 bis > 0 Monate: 10,8 % | 10,1 % Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 4,6 % | 7,5 % > 12 bis 24 Monate: 8,6 % | 6,9 % > 24 bis 36 Monate: 9,8 % | 7,3 %

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
	Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	*Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen* Anteil 6,7 %	*Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* Zeitabschnitte vor Therapiebeginn — Anteil (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 11,5 % | 10,9 % 24 bis > 12 Monate: 6,5 % | 9,5 % 12 bis > 0 Monate: 10,8 % | 10,1 % Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 4,6 % | 7,5 % > 12 bis 24 Monate: 8,6 % | 6,9 % > 24 bis 36 Monate: 9,8 % | 7,3 %
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen	(Es sind keine pulmonalen Exazerbationen aufgetreten.)	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* Gesamtzahl (Ereignisrate) 4 (0,16 pro Patientenjahr) *Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* Gesamtzahl (Ereignisrate) 2 (0,08 pro Patientenjahr)	*Jegliche pulmonale Exazerbationen* Zeitabschnitte vor Therapiebeginn — Gesamtzahl (MW pro Patient) (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 8 (0,15) | 13 (0,14) 24 bis > 12 Monate: 5 (0,08) | 10 (0,11) 12 bis > 0 Monate: 10 (0,15) | 13 (0,13) Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 5 (0,08) | 8 (0,07) > 12 bis 24 Monate: 7 (0,12) | 6 (0,07) > 24 bis 36 Monate: 7 (0,14) | 6 (0,07)

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
		Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen Gesamtzahl (Ereignisrate) 2 (0,08 pro Patientenjahr)	*Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen* Zeitabschnitte vor Therapiebeginn — Gesamtzahl (MW pro Patient) (2 bis < 6 Jahre | 6 bis < 18 Jahre) 36 bis > 24 Monate: 8 (0,15) | 12 (0,13) 24 bis > 12 Monate: 5 (0,08) | 10 (0,11) 12 bis > 0 Monate: 10 (0,15) | 12 (0,12) Zeitabschnitte nach Therapiebeginn > 0 bis 12 Monate: 5 (0,08) | 8 (0,07) > 12 bis 24 Monate: 7 (0,12) | 6 (0,07) > 24 bis 36 Monate: 7 (0,14) | 6 (0,07)
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	(Es sind keine pulmonalen Exazerbationen aufgetreten)	Median (Kaplan-Meier) Nicht erreicht	(Endpunkt nicht erhoben)
Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen	(Endpunkt nicht erhoben)	(Endpunkt nicht erhoben)	Die Häufigkeit der Komplikationen in der Beobachtungsphase entspricht der Erkrankung (siehe Details in Abschnitt 4.3.2.3.3.14)
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß	Hedges' g [95 %-KI], p-Wert −2,99 [−4,41; −1,56], 0,0004	MW ± SD Woche 24: −20,50 ± 15,13 Woche 48: −18,63 ± 18,38 Woche 104: −27,75 ± 16,87	(Endpunkt nicht erhoben)

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R	Hedges’ g [95 %-KI], p-Wert −0,51 [−1,51; 0,49], 0,2942 *Responderanalyse*[g] RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	MW ± SD Woche 24: 7,54 ± 12,41 Woche 48: 5,55 ± 9,26 Woche 104: 8,24 ± 23,84 *Responderanalyse*[g] Anteil 46,7 %	(Endpunkt nicht erhoben)
Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik	Hedges’ g [95 %-KI], p-Wert 0,07 [−0,94; 1,09], 0,8784	MW ± SD Woche 24: −4,76 ± 28,81 Woche 48: −2,78 ± 22,29 Woche 104: 25,00 ± 50,00	(Endpunkt nicht erhoben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Details in Abschnitt 4.3.1.3.11)	Keine eindeutigen Verbesserungen oder Verschlechterungen während der Behandlungsphase (siehe Details in Abschnitt 4.3.2.3.3.19)	(Endpunkt nicht erhoben)
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE	RR [95 %-KI], p-Wert 0,80 [0,59; 1,09], 0,1582 (Anteil: 80,0 % vs. 100,0 %)	Anteil 100,0 %	(Endpunkt nicht erhoben)

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Anzahl der Patienten mit SUE	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 10,0 % vs. 0 %)	Anteil 6,7 %	
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 11,1 %)	Anteil 20 %	
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad	*Grad 1* RR [95 %-KI], p-Wert 0,45 [0,16; 1,29], 0,1374 (Anteil: 30,0 % vs. 66,7 %) *Grad 2* RR [95 %-KI], p-Wert 2,25 [0,57; 8,86], 0,2461 (Anteil: 50,0 % vs. 22,2 %) *Grad 3* RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 11,1 %) *Grad 4* RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	*Grad 1* Anteil 53,3 % *Grad 2* Anteil 26,7 % *Grad 3* Anteil 20,0 % *Grad 4* Anteil 0 %	

Endpunkt	**Studie VX11-770-110 (24 Wochen)** **IVA vs. PLA[a], relevante Teilpopulation (Alter < 18 Jahre)[b]**	**Studie VX12-770-112 (104 Wochen)** **IVA, relevante Teilpopulation, (Alter < 18 Jahre)[c]**	**Studie VX15-770-122 (36 Monate)** **IVA, relevante Teilpopulationen (Alter < 18 Jahre)[d]**
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	RR [95 %-KI], p-Wert Nicht berechenbar (Anteil: 0 % vs. 0 %)	Anteil 6,7 %	
Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	RR [95 %-KI], p-Wert 0,18 [0,03; 1,26], 0,0846 (Anteil: 10,0 % vs. 55,6 %)	Anteil 40,0 %	
Detaildarstellung nach SOC und PT	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Details in Abschnitt 4.3.1.3.18)	(Es liegen keine Zusatzanalysen vor.)	

a: In beiden Armen der Studie VX11-770-110 erhielten die Patienten zusätzlich zu Ivacaftor bzw. Placebo unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC.
b: Studie VX11-770-110, relevante Teilpopulation: N = 10 (IVA) bzw. N = 9 (PLA); bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde.
c: Studie VX12-770-112, relevante Teilpopulation: N = 15; bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde.
d: Laufende Studie VX15-770-122, relevante Teilpopulationen: N = 65 (Alter 2 bis < 6 Jahre) bzw. N = 107 (Alter 6 bis < 18 Jahre); bei den Auswertungen liegt teilweise eine geringere Fallzahl zugrunde. Datenstand der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2018).
e: Zusätzlich ist die relative Veränderung des $FEV_{1\%}$ in Studie VX11-770-110 und VX12-770-112 in Abschnitt 4.3.1.3.3 bzw. 4.3.2.3.3.5 dargestellt. Die Ergebnisse sind konsistent mit der absoluten Veränderung.
f: Durchschnittliche Verbesserung um 5 Prozentpunkte über 24 Wochen (Studie VX11-770-110) bzw. über 48 Wochen (Studie VX12-770-112).
g: Durchschnittliche Verbesserung um 4 Punkte über 24 Wochen (Studie VX11-770-110) bzw. über 48 Wochen (Studie VX12-770-112).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: Studienbericht der Studie VX11-770-110 [6]; Zusatzanalysen Studie VX11-770-110 [40]; Studienbericht der Studie VX12-770-112 [41]; Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 [42]; zweiter Interimsbericht der Studie VX15-770-122 [43]

Mortalität

Weder bei den Kindern noch bei den Erwachsenen gab es Todesfälle in der Studie VX11-770-110 oder der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112.

Morbidität

In Hinblick auf die Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) konnte bei den Kindern in der Studie VX11-770-110 keine Verbesserung der Lungenfunktion festgestellt werden. Vielmehr zeigte sich ein vermeintlicher Nachteil für Ivacaftor, der zwar eine statistische Signifikanz aufweist, aber aufgrund der geringen Effektgröße keine klinische Relevanz besitzt. Der scheinbare Unterschied zwischen den Studienarmen resultiert aus einem moderaten Rückgang des mittleren $FEV_{1\%}$ im Ivacaftor-Arm bei gleichzeitiger Verbesserung des mittleren $FEV_{1\%}$ im Placebo-Arm. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass insbesondere im Ivacaftor-Arm mit einem mittleren Ausgangswert von 96,50 % gegenüber 93,39 % im Placebo-Arm ein geringes Potenzial für eine Verbesserung bestand. Es ist daher davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt durch zufällige Schwankungen bzw. durch eine Regression zur Mitte bedingt ist. Die Rollover-Studie VX12-770-112 sowie die Beobachtungsstudie VX15-770-122 zeigen dagegen unter Ivacaftor eine anhaltende Verbesserung bzw. Stabilisierung der Lungenfunktion im hochnormalen Bereich über den Beobachtungszeitraum von 2 bzw. 3 Jahren (siehe Abbildung 4-12 und 4-13). Dies vor dem Hintergrund, dass mit zunehmendem Alter der Patienten mit R117H-Mutation ohne CFTR-Modulation eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion bis hin zu starken Einschränkungen zu beobachten ist [21-23]. Bei den erwachsenen CF-Patienten der Studie VX11-770-110 konnte unter Behandlung mit Ivacaftor im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion statistisch signifikant verbessert werden. Dabei ist auffällig, dass je jünger die Patienten sind, desto geringer sind die mittels herkömmlicher Spirometrie feststellbaren Lungenfunktionseinbußen – auch die Größe des Behandlungseffektes von Ivacaftor erscheint altersabhängig. Die Lungenfunktionseinbußen bei Kindern können mittels herkömmlicher Spirometrie oftmals noch nicht festgestellt werden, da zum einen eine zuverlässige Messung oft schwierig ist und zum anderen das FEV_1 erst bei größeren Lungenstruktureinbußen und zunehmender Obstruktion bei Patienten mit CF aussagekräftig ist [44, 45]. Trotzdem sind bei Kindern mit CF bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (z. B. MRT oder CT) erkennbar [46, 47] und die Ventilationshomogenität ist bereits beeinträchtigt [48]. Mit zunehmender Ventilationsinhomogenität steigt das Risiko für Entzündungsgeschehen und somit für pulmonale Exazerbationen, die wiederum ein wesentlicher Treiber für weitere Lungenfunktionseinbußen sind. Daher ist die anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion über 2 bzw. 3 Jahre in der Rollover-Studie VX12-770-112 bzw. der Beobachtungsstudie VX15-770-122 von hoher Relevanz für die junge Patientenpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes.

In Bezug auf die z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße zeigten sich in der Studie VX11-770-110 für die Kinder keine nennenswerten Verbesserungen. Bereits zu Beginn der Studie wiesen die Kinder ihrem Alter entsprechend in beiden Studienarmen im Durchschnitt einen normalen BMI bzw. ein normales Körpergewicht und eine normale Körpergröße auf. Die Rollover-Studie VX12-770-112 sowie die Beobachtungsstudie VX15-

770-122 zeigten ähnliche Ergebnisse für diese Morbiditätsparameter und unterstützen somit die Daten der Zulassungsstudie. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention eine Stabilisierung in der Körperstatur und -entwicklung erzielt wird, was auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beiträgt. Durch diese Verhinderung der Verschlechterung der CF kann ein wichtiges Therapieziel erreicht werden. So empfiehlt auch die S3-Leitlinie für Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren, dass hinsichtlich des Ernährungszustandes das Längen-Soll-Gewicht das 50. Perzentil nicht unterschreiten sollte [49]. Die Erwachsenen der Studie VX11-770-110 zeigten unter Ivacaftor keine relevante Veränderung im BMI, wobei diesbezüglich auch kein Unterschied zum Placebo-Arm bestand. Die z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße sind Parameter, die bei Kindern hilfreich sind, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen.

Im Verlauf von 24 Wochen traten bei den Kindern der Studie VX11-770-110 keine pulmonalen Exazerbationen oder schwere pulmonale Exazerbationen, die eine Krankenhauseinweisung oder i.v. Antibiotikagabe erforderlich machten, auf. Dies setzte sich in der Rollover-Studie VX12-770-112 unter Ivacaftor fort, da hier über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nur bei einem Patienten pulmonale Exazerbationen verzeichnet wurden (insgesamt 4 pulmonale Exazerbationen, die alle sowohl eine Behandlung mit i.v. Antibiotika als auch eine Hospitalisierung erforderten). In der Beobachtungsstudie VX15-770-122 zeigte sich bei den pulmonalen Exazerbationen in den 3 Jahren nach Ivacaftor-Therapiebeginn im Vergleich zu den 3 Jahren davor ein positiver Trend (siehe Abbildung 4-14). Für die Erwachsenen der Studie VX11-770-110 ergab sich bei den pulmonalen Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied. Es konnten jedoch bei Hospitalisierungen und i.v. Antibiotikabehandlungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen jeweils numerische Vorteile für Ivacaftor hinsichtlich der Anzahl betroffener Patienten und der entsprechenden Ereignisrate beobachtet werden. Allgemein zeigen die Ergebnisse der Erwachsenen der Studie VX11-770-110 einen sehr viel höheren Anteil an Patienten mit pulmonalen Exazerbationen, da die Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit zunehmendem Alter bei CF-Patienten kontinuierlich ansteigt [50-53]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen Intervention im Kindesalter auch bei Patienten mit R117H-Mutation, um eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion zu vermeiden. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann in dieser Hinsicht das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“, das auch der G-BA als bedeutend einstuft, erreicht werden [54, 55].

Die Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt, und zeigt, dass Ivacaftor kausal wirkt. Der Parameter ist als Biomarker der CFTR-Funktion anerkannt und korreliert mit dem klinischen Phänotyp [56]. Im Zulassungsverfahren für das vorliegende Anwendungsgebiet G hat die EMA daher vor allem aufgrund der Verbesserung dieses Parameters den klinischen Nutzen von Ivacaftor in der Altersgruppe der Kinder anerkannt [7]. Hervorzuheben ist die in der Studie VX11-770-110 bei Kindern gezeigte, statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration durch die Ivacaftor-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung

(adjustierte Mittelwertdifferenz von 27,88 mmol/l über 24 Wochen), die nach zweiwöchiger Behandlung bereits deutlich sichtbar ist [6]. Auch über die gesamte Beobachtungsdauer von 2 Jahren der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 konnte eine entsprechende Verbesserung beobachtet werden (siehe Abbildung 4-24). Bemerkenswert ist auch hier die schnelle Wirkung von Ivacaftor. Bedingt durch die Wash-Out-Phase nach Abschluss der VX11-770-110 Studie lag die mittlere Chloridkonzentration zu Beginn der Rollover-Studie im Bereich des anfänglichen Niveaus in Studie VX11-770-110. Bereits nach nur 2 Wochen Behandlung in der Studie VX12-770-112 wurde erneut die Senkung der Schweißchlorid-Konzentration in ähnlichem Ausmaß wie im Ivacaftor-Arm der Studie VX11-770-110 beobachtet. Die Ergebnisse der Studie VX12-770-112 verdeutlichen, dass der positive Effekt von Ivacaftor auf die Schweißchlorid-Konzentration auch über eine längere Behandlungsdauer stabil bleibt. Auch bei den erwachsenen Patienten der Studie VX11-770-110 wurde unter Ivacaftor eine entsprechend deutliche statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration nachgewiesen, die einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens entspricht. Die rapide und nachhaltige Senkung der Werte dieses Surrogatparameters über die verschiedenen Altersstufen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete G und D bei Patienten mit einer R117H-Mutation. Durch die frühe Intervention können Verbesserungen in der Chloridkonzentration im Schweiß erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zeigte sich bei den Kindern der Studie VX11-770-110 kein statistisch signifikanter Unterschied. In der einarmigen Rollover-Studie VX12-770-112 zeigte sich dagegen eine dauerhafte Verbesserung der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Dies wurde durch eine Responderanalyse bestätigt, die eine spürbare Verbesserung für die Patienten anzeigt. Dabei wurde eine in der Literatur bestätigte MCID verwendet [57]. Ebenso zeigte sich für die Erwachsenen der Studie VX11-770-110 für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Dieser Vorteil in der Symptomatik wurde vom G-BA als maßgebliche, patientenrelevante Veränderung bei der Feststellung des Zusatznutzens betrachtet [58]. Die Ergebnisse der Studie VX12-770-112 stützen einen entsprechenden Zusatznutzen ebenso für die Population der Kinder.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich für die Domänen des CFQ-R bei den Kindern der Studie VX11-770-110 keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der einarmigen Rollover-Studie VX12-770-112 zeigten sich ebenso keine nennenswerten dauerhaften Verbesserungen oder Verschlechterungen (für einzelne Domänen wie „Vitalität“ lagen jeweils keine Daten vor, da diese bei jüngeren Kindern nicht erhoben werden). Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann damit das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“ erreicht werden, das auch der G-BA als bedeutend einstuft [54, 55]. Bei den Erwachsenen in der Studie VX11-770-110 wurden statistisch signifikante, klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor im Vergleich

zu Placebo für die Domäne „Gefühlslage“ und „Vitalität“ festgestellt, die ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen wurden [58].

Sicherheit/Verträglichkeit

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX11-770-110 ergaben sich bei den Kindern keine auffälligen Abweichungen zu den Erwachsenen (Anwendungsgebiet D), sodass für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Die Langzeitdaten der Rollover-Studie VX12-770-112 stützen die Ergebnisse der Studie VX11-770-110 und zeigen, dass bei einer längeren Behandlungsdauer das gute Verträglichkeitsprofil weiterhin bestehen bleibt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität (hinsichtlich der Lungenfunktion [$FEV_{1\%}$], der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, der pulmonalen Exazerbationen sowie der Chloridkonzentration im Schweiß) und Sicherheit/Verträglichkeit für Kinder mit einer R117H-Mutation hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Erwachsene mit der gleichen Mutation beobachtet. Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung bei CF-Patienten mit R117H-Mutation des vorliegenden Anwendungsgebietes, d. h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 6 Monaten, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine verlängerte Lebensdauer der Patienten erwartet werden.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten auf die jüngeren Patienten übertragen und in ihrer Beurteilung berücksichtigt [7, 59].

Fazit zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau sind die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in den Anwendungsgebieten G (jüngere Patienten) und D (ältere Patienten) erfüllt. Die Ergebnisse der Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren weisen in Bezug auf die maßgeblichen Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern konsistente Effekte auf [16]. Somit kann die Evidenz der älteren Population auf die Population im vorliegenden Dossier übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen von Ivacaftor und einem anderen CFTR-Modulator auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass in unterschiedlichen Altersgruppen eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung sowie eine vergleichbare Pathophysiologie bestehen. Darüber hinaus stellte der G-BA auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen fest, dass ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegen. In Anbetracht der Tatsache, dass auch die festgelegte zVT für die verschiedenen Altersstufen identisch war (BSC), sah der G-BA die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als erfüllt an und bestätigte

auf dieser Basis das Vorliegen eines Zusatznutzens (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-481) [33, 60, 61]. Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, wählt der Hersteller auch hier diesen Ansatz und leitet ihn entsprechend her.

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an. Auch empfehlen klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-480, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) [26, 27, 54, 55]. Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF. Für die Therapie mit Ivacaftor (bzw. anderen CFTR-Modulatoren) konnte bereits über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg eine Verhinderung von Wachstums- und Gedeihstörungen sowie eine nachhaltige Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß gezeigt werden.

Bei einem frühen Behandlungsbeginn und einer kontinuierlichen Weiterbehandlung der Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer können die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Folglich kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor bei den (Klein-)Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei Erwachsenen mit CF. Die Daten der vorgelegten Beobachtungsstudie VX15-770-122, die über jeweils 3 Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen einem früheren Start der Therapie und dem krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion und die Stabilisierung eines adäquaten Ernährungszustands sowie hinsichtlich der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen [43].

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, deckt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF und ermöglicht es, frühzeitig mit einer kausalen CF-Therapie beginnen zu können. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf ist für Ivacaftor unter Berücksichtigung der Evidenz der älteren Population ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festzustellen (siehe Tabelle 4-154). Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen von CF bei und führt so zu einem verbesserten Gesundheitszustand und einer erhöhten Lebenserwartung.

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 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CF ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgelegt wurden.

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.

Bei an CF erkrankten Kindern mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen bestand bislang ein ungedeckter Bedarf für wirksame Therapieoptionen. Mit Ivacaftor ist für die Patientengruppe nun erstmals eine ursächliche Therapie verfügbar, die das stetige Fortschreiten der Erkrankung verhindern kann.

In die einzig relevante RCT (VX11-770-110) im Anwendungsgebiet wurde nur eine geringe Anzahl Teilnehmer < 18 Jahren eingeschlossen (N = 10 im Ivacaftor-Arm und N = 9 im Placebo-Arm). Zudem waren in dieser Studie keine Kinder im Alter < 6 Jahren enthalten. Die zentrale Datenbasis für die Zulassung von Ivacaftor in diesem Anwendungsgebiet bilden daher neben der RCT auch die Rollover-Studie VX12-770-112 sowie die registerbasierte

Beobachtungsstudie VX15-770-122, aus der Evidenz aus dem Versorgungsalltag zu einem großen Patientenkollektiv (einschließlich Patienten im Alter < 6 Jahren) über mehrere Jahre nach der Einstellung auf Ivacaftor vorliegt [7]. Diese beiden nicht randomisierten Studien bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Kindern mit einer R117H-Mutation. Aus diesem Grund werden sie auch für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[22], Molenberghs 2010[23]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[24]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[25]) soll ausreichend begründet

[22] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[23] 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.
[24] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[25] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

FEV_1 als Prädiktor für Mortalität bei CF

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit der CF assoziierte Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen [119]. 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 und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4-34).

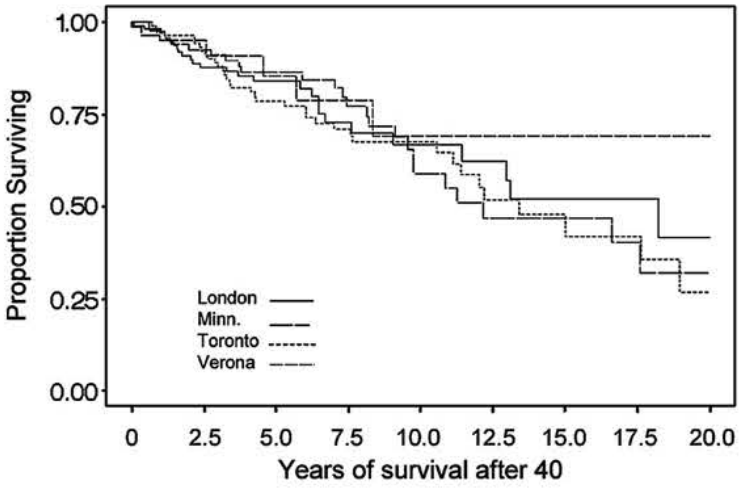


Abbildung 4-34: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahren
Quelle: [120]

Die Fünfjahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig und bei der Behandlung mit Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2-1,6 %/Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich [121]. Das ist aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, praktisch nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des FEV_1 als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben mit höchster Evidenz (Evidenzgrad A) etabliert [63]. Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [122]. Ebenso wird FEV_1 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. Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV_1 im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert ($FEV_{1\%}$).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde der $FEV_{1\%}$ 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 [123]. Abbildung 4-35 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_{1\%}$.

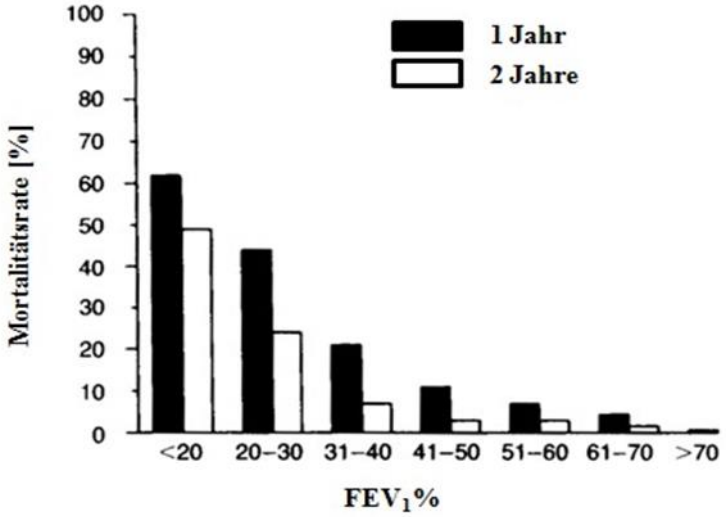


Abbildung 4-35: Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_{1\%}$
Quelle: [123]

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen $FEV_{1\%}$ und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des $FEV_{1\%}$ betrug in dieser Studie 2,0 (95 %-KI: [1,9; 2,2], $p < 0{,}001$). Bei einem $FEV_1 < 30$ % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50 %-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden zwei Jahren vorhergesagt [123]. Eine weitere Untersuchung [124] berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 ($p < 0{,}001$) für eine Zunahme von 1 % des $FEV_{1\%}$, welches einem HR von 1,8 für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des $FEV_{1\%}$ entspricht.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des $FEV_{1\%}$ als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des $FEV_{1\%}$ im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte [125].

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das Fünfjahresüberleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter das Alter, das Geschlecht und der z-Score des altersabhängigen Gewichts), des $FEV_{1\%}$ verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität [52]. Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des $FEV_{1\%}$, welches einem HR von 1,5 für eine Abnahme von zehn Prozentpunkten des $FEV_{1\%}$ entspricht. Weitere Untersuchungen [126, 127] zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen $FEV_{1\%}$ und der Mortalität.

Vor diesem Hintergrund sei hier auf aktuelle Untersuchungen von Registerdaten zu Ivacaftor über fünf Jahre aus den USA und dem Vereinigten Königreich (UK) hingewiesen, die zeigen, dass die Therapie mit Ivacaftor mit signifikanten Überlebensvorteilen assoziiert ist [128].

Die allgemeine Akzeptanz des $FEV_{1\%}$ 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 den $FEV_{1\%}$ als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieser den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt [63]. Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das BfArM für den Parameter $FEV_{1\%}$ als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen [65].

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 2020.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. 2020.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879. [Zugriff am: 12.05.2020]
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/022332. [Zugriff am: 12.05.2020]
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/022232. [Zugriff am: 12.05.2020]
6. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: 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. Version 1.0. 2014.
7. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0082. 2020.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 837: Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 18 Jahren mit R117H-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 (28.11.2019). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#nutzenbewertung. [Zugriff am: 06.04.2020]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor (erweiterte Anwendungsgebiete). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1284/Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.04.2020]
11. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-

reflection-paper-extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 26.04.2020]
12. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), Stand: 9. August. 2019. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf. [Zugriff am: 14.05.2020]
13. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 2018.
14. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G. 2019.
15. Dörk T, Stuhrmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, (Hrsg.). Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin) 2000. S. 173-94.
16. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) Modul 4 D: Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3211/2019-08-29_Modul4D_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 15.05.2020]
17. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1:148-57.
18. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. J Cyst Fibros. 2016;15(2):147-57.
19. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519-31.
20. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361:1671-6.
21. Moss R, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Morgan W, Pasta MS, et al. Long-term Rates of Lung Function Decline in Patients With CF and the R117H or Homozygous F508del-CFTR Gene Mutation 2015.
22. Wagener MD, Sawicki G, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Moss R, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation. Presented at the 29th Annual North American Cystic Fribrosis Conference, October 8-10, Phoenix, Arizona. 2015.
23. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Sawicki GS, McKone EF, Goss CH, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. J Cyst Fibros. 2018;17(4):503-10.
24. O'Sullivan AK, Millar S, Pasta D, Sawicki GS, Wagener J. Burden of illness in CF patients with an R117H CFTR gene mutation. 2015 Cystic Fibrosis Conference 2015.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.05.2020]
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff: Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478,D-479, D-480, D-481). Sitzung im Hause des

Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 7. Januar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-480.pdf. [Zugriff am: 29.04.2020]

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff: Ivacaftor (D-500). Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 21. April 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 18.05.2020]
28. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics. 2001;107:1-13.
29. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. Respir Med. 2009;103(6):793-9.
30. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. Annals of the American Thoracic Society. 2018;15(No. 3):271-80.
31. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-78.
32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 2: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-018l_S3_Mukoviszidose_Modul_2_2017-08-01.pdf. [Zugriff am: 26.04.2020]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
35. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
36. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S57-63.
37. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. Pediatrics. 2012;129(2):e348-55.

38. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
39. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). Pediatr Pulmonol. 2003;35(5):342-9.
40. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen Studie VX11-770-110. 2020.
41. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: 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 non-G551D CFTR Mutation. Version 1.1. 2016.
42. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen Studie VX12-770-112 2020.
43. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis 2 Report. Study VX15-770-122. A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age, Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry From an Interventional Cohort and a Non-interventional Cohort. V.1.0 (13 December). 2019.
44. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. Thorax. 2008;63(2):129-34.
45. Criée C.-P., Baur X., Berdel D., Bösch D., Gappa M., Haidl P., et al. Leitlinie 020-017-Spirometrie. S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-017l_S2k_Spirometrie-2015-05.pdf. [Zugriff am: 20.04.2020]
46. Brody AS, Nagle S, Hug C, Marigowda G, Waltz D, Goldin J, et al. S93 Effect of lumacaftor/ivacaftor on total, bronchiectasis, and air trapping computed tomography (ct) scores in children homozygous for f508del-cftr: exploratory imaging substudy. Thorax. 2017;72(Suppl 3):A57.
47. Nagle S, Brody AS, Woods J, Johnson KM, Wang L, Marigowda G, et al. P254 Feasibility of ultrashort echo time (ute) mri to evaluate the effect of lumacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis (cf) homozygous for f508del. Thorax. 2017;72(Suppl 3):A221.
48. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozlowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):752-8.
49. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie "Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie". 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf. [Zugriff am: 13.04.2020]
50. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:158-64.

51. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;34:91-100.
52. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153:345-52.
53. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1550-5.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
56. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. J Cyst Fibros. 2016;15(6):714-23.
57. 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(6):1610-8.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation), vom 20. Februar. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#beschluesse. [Zugriff am: 06.04.2020]
59. European Medicines Agency (EMA). ICH E11 (R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 30.03.2020]
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschussesüber eine Änderung derArzneimittel-Richtlinie(AM-RL):Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Ivacaftor(neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12-<24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussdes Gemeinsamen Bundesausschussesüber eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose,

Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]

62. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition, April. 2017. Verfügbar unter: https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents. [Zugriff am: 19.05.2020]
63. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
64. Husemann K, Kohlhäufl, M., . Lung clearance index - Messung und Anwendung Der Pneumologe. 2015;12(6):490-99.
65. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
66. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
67. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG, Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. Pediatr Pulmonol. 1993;15(2):75-88.
68. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):179-87.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründezum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung derArzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]
70. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. Vital and Health Statistics. 2002;11(246):1-190.
71. National Center for Health Statistics. Percentile Data Files with LMS Values. 2009. Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm. [Zugriff am: 13.05.2020]
72. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22:205-16.
73. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62:360-7.
74. 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.
75. 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.
76. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Molken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;5:435-44.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2020]
78. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
79. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf. [Zugriff am: 22.04.2020]
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
81. Mukoviszidose e. V. HNO-Problematik bei Mukoviszidose - Bedeutung, Diagnostik und Therapie. 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/mediathek/muko.info/muko_info_2_18.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
82. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. Journal of Cystic Fibrosis. 2011;10:S24-S8.
83. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(06):825-41.
84. Mukoviszidose e. V. Diabetes bei Mukoviszidose. 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/mediathek/sport_ernaehrung/broschuere_diabetes.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
85. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8:50-9.
86. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023lS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 30.03.2020]
87. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. J Cyst Fibros. 2015;14(5):580-6.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Günde zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose,

Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2020]

89. 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.
90. 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(1):231-7.
91. 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.
92. Zupanic MV, Skerjanc A. Cystic fibrosis and career counselling. Cent Eur J Public Health. 2019;27(4):279-84.
93. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1998;4(6):326-31.
94. 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 Pulm Med. 2014;14:26.
95. Penafortes JT, Guimaraes FS, Moco VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. Rev Port Pneumol. 2013;19(1):1-6.
96. 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(5):1223-32.
97. 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 Qual Life Outcomes. 2009;7:97.
98. 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. Physiother Theory Pract. 2011;27(8):548-56.
99. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proceedings of the American Thoracic Society. 2007;4(4):378-86.
100. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2008;14:582-8.
101. 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.
102. 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(8):535-46.
103. 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(3):220-32.
104. 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(7):524-33.

105. ClinicalTrails.gov. NCT01614457 - 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. 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614457. [Zugriff am: 13.05.2020]
106. EU Clinical Trials Register. 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. 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000387-19/results. [Zugriff am: 13.05.2020]
107. WHO-ICTRP. EUCTR2012-000387-19-GB - Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000387-19-GB. [Zugriff am: 25.05.2020]
108. WHO-ICTRP. NCT01614457 - Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). 2017. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614457. [Zugriff am: 25.05.2020]
109. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) Modul 4 D: Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1283/2015-12-08_Modul4D_Ivacaftor_R117H.pdf. [Zugriff am: 18.05.2020]
110. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.
111. ClinicalTrials.gov. NCT01707290 - 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. 2017. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01707290. [Zugriff am: 13.05.2020]
112. EU Clinical Trials Register. 2012-000389-39 - 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. 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000389-39/results. [Zugriff am: 13.05.2020]
113. WHO-ICTRP. EUCTR2012-000389-39-GB - 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 2019. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000389-39-GB. [Zugriff am: 25.05.2020]
114. WHO-ICTRP. NCT01707290 - 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. 2017. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=NCT01707290. [Zugriff am: 23.06.2020]
115. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis 1 Report. Study VX15-770-122. A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age,

Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry From an Interventional Cohort and a Non-interventional Cohort. V.1.0 (05 December). 2017.

116. ClinicalTrails.gov. NCT02722057 - A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age, Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Registry From an Interventional Cohort and a Non-Interventional Cohort. 2020. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02722057?term=770-122&draw=2&rank=1. [Zugriff am: 13.05.2020]
117. WHO-ICTRP. NCT02722057 - A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age, Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Registry From an Interventional Cohort and a Non-Interventional Cohort. 2020. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=NCT02722057. [Zugriff am: 23.06.2020]
118. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Patient Registry Annual Data Report. 2018. Verfügbar unter: https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf. [Zugriff am: 13.05.2020]
119. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatr Res. 1997;41:161-5.
120. 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(6):537-42.
121. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut. 2013. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf. [Zugriff am: 14.05.2020]
122. Vogelmeier C, Buhl R, Criee CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin]. Pneumologie. 2007;61(5):e1-40. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
123. 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.
124. 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.
125. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1995;332(13):848-54.
126. 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.

127. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. Stat Med. 2002;21:1271-87.
128. 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.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[26]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[26] 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	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2020
Zeitsegment	1947 bis Mai 01, 2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ivacaftor/	2147
2	Ivacaftor.mp.	2574
3	Kalydeco*.mp.	317
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	621
5	873054-44-5.rn.	1729
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2659
7	exp Cystic Fibrosis/	74271
8	(cystic adj2 fibrosis).mp.	87115
9	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3490
10	mucovisc#dosis.mp.	1913
11	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1918
12	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	46
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	90666
14	6 and 13	2315
15	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1807016
16	14 and 15	374

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2020
Zeitsegment	1946 bis Mai 01, 2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Ivacaftor.mp.	675
2	Kalydeco*.mp.	47
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	125
4	873054-44-5.rn.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	704
6	exp Cystic Fibrosis/	34904
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	50588
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3781
9	mucovisc#dosis.mp.	1431
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1568
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	23
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	55002
13	5 and 12	671
14	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	931655
15	13 and 14	75

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.05.2020	
Zeitsegment	Bis März 2020	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Ivacaftor.mp.	404
2	Kalydeco*.mp.	49
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	98
4	873054-44-5.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	435
6	exp Cystic Fibrosis/	1671
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	5631
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	115
9	mucovisc#dosis.mp.	40
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	104
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	5769
13	5 and 12	350

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.05.2020
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Other Terms]
Treffer	**147**

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.05.2020
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	**84**

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	08.06.2020 Das Datum der Suche weicht vom Datum der Suche in den anderen Registern ab, da die Registerdatenbank aufgrund der COVID-19-Pandemie vorübergehend nicht verfügbar war.
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR VX AND 770 OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	**186**

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

Es wurden keine Treffer nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossen.

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00457821	Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT00909532	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT00909727	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT00953706	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706	A1 Patientenpopulation
(5)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	A1 Patientenpopulation
(6)	NCT01018368	Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368	A1 Patientenpopulation
(7)	NCT01060566	Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566	A1 Patientenpopulation
(8)	NCT01117012	Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020].	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012	
(9)	NCT01153542	Study of VX-770 on Desipramine. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542	A1 Patientenpopulation
(10)	NCT01161537	Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537	A1 Patientenpopulation
(11)	NCT01208285	Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	A1 Patientenpopulation
(14)	NCT01262352	Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352	A1 Patientenpopulation
(15)	NCT01381289	VX-770 Expanded Access Program. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289	A1 Patientenpopulation
(16)	NCT01531673	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	A1 Patientenpopulation
(17)	NCT01549314	Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314	A1 Patientenpopulation
(18)	NCT01614470	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(19)	NCT01685801	Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801	A5 Studientyp
(20)	NCT01705145	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145	A5 Studientyp
(21)	NCT01707290	Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290	A5 Studientyp
(22)	NCT01768663	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. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	A1 Patientenpopulation
(23)	NCT01784419	Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419	A1 Patientenpopulation
(24)	NCT01807923	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	A1 Patientenpopulation
(25)	NCT01807949	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	A1 Patientenpopulation
(26)	NCT01863238	An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238	A5 Studientyp
(27)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(28)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	A1 Patientenpopulation
(29)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	A1 Patientenpopulation
(30)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTC Interval Study in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	A1 Patientenpopulation
(31)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	A1 Patientenpopulation
(32)	NCT01937325	CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325	A1 Patientenpopulation
(33)	NCT01946412	Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412	A1 Patientenpopulation
(34)	NCT01951833	Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833	A5 Studientyp
(35)	NCT02015507	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. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	A1 Patientenpopulation
(36)	NCT02039986	Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986	A5 Studientyp
(37)	NCT02070744	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(38)	NCT02135432	TOPIC Trial for COPD. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432	A1 Patientenpopulation
(39)	NCT02141464	Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464	A5 Studientyp
(40)	NCT02194881	Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881	A1 Patientenpopulation
(41)	NCT02275936	Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	A1 Patientenpopulation
(42)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	A1 Patientenpopulation
(43)	NCT02311140	Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140	A5 Studientyp
(44)	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	A1 Patientenpopulation
(45)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	A1 Patientenpopulation
(46)	NCT02392234	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	A1 Patientenpopulation
(47)	NCT02392702	Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(48)	NCT02412111	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. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	A6 Studiendauer
(49)	NCT02445053	Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053	A5 Studientyp
(50)	NCT02508207	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	A1 Patientenpopulation
(51)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	A1 Patientenpopulation
(52)	NCT02516410	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	A1 Patientenpopulation
(53)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	A2 Intervention
(54)	NCT02565914	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	A1 Patientenpopulation
(55)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	A2 Intervention
(56)	NCT02599792	Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(57)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	A2 Intervention
(58)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	A1 Patientenpopulation
(59)	NCT02718495	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	A2 Intervention
(60)	NCT02722057	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057	A5 Studientyp
(61)	NCT02724527	Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527	A2 Intervention
(62)	NCT02725567	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567	A1 Patientenpopulation
(63)	NCT02730208	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. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	A1 Patientenpopulation
(64)	NCT02742519	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519	A1 Patientenpopulation
(65)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(66)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	A2 Intervention
(67)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	A1 Patientenpopulation
(68)	NCT02823470	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	A2 Intervention
(69)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	A2 Intervention
(70)	NCT02871778	Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778	A1 Patientenpopulation
(71)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	A1 Patientenpopulation
(72)	NCT02934698	An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698	A1 Patientenpopulation
(73)	NCT02951182	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	A1 Patientenpopulation
(74)	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	A2 Intervention
(75)	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(76)	NCT02965326	Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	A5 Studientyp
(77)	NCT02971839	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839	A1 Patientenpopulation
(78)	NCT02997020	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020	A1 Patientenpopulation
(79)	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	A1 Patientenpopulation
(80)	NCT03045523	A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523	A2 Intervention
(81)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	A2 Intervention
(82)	NCT03068312	A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312	A1 Patientenpopulation
(83)	NCT03085485	The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485	A1 Patientenpopulation
(84)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	A1 Patientenpopulation
(85)	NCT03140527	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(86)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) - Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	A1 Patientenpopulation
(87)	NCT03224351	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	A1 Patientenpopulation
(88)	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	A1 Patientenpopulation
(89)	NCT03251911	VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911	A1 Patientenpopulation
(90)	NCT03256799	Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799	A2 Intervention
(91)	NCT03256968	PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968	A2 Intervention
(92)	NCT03258424	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424	A2 Intervention
(93)	NCT03277196	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196	A5 Studientyp
(94)	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	A2 Intervention
(95)	NCT03357562	MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(96)	NCT03390985	Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985	A5 Studientyp
(97)	NCT03439865	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865	A1 Patientenpopulation
(98)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	A2 Intervention
(99)	NCT03447249	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). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	A2 Intervention
(100)	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	A2 Intervention
(101)	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	A1 Patientenpopulation
(102)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	A2 Intervention
(103)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	A2 Intervention
(104)	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	A1 Patientenpopulation
(105)	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	A2 Intervention
(106)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(107)	NCT03525444	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). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	A2 Intervention
(108)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	A1 Patientenpopulation
(109)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	A7 Studienstatus
(110)	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	A2 Intervention
(111)	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	A2 Intervention
(112)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A2 Intervention
(113)	NCT03587961	Personalized Theratyping Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	A2 Intervention
(114)	NCT03591094	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	A2 Intervention
(115)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	A1 Patientenpopulation
(116)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(117)	NCT03625466	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	A1 Patientenpopulation
(118)	NCT03633526	Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	A4 Endpunkt
(119)	NCT03652090	Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090	A2 Intervention
(120)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	A2 Intervention
(121)	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	A2 Intervention
(122)	NCT03768089	Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	A1 Patientenpopulation
(123)	NCT03783286	Ivacaftor Treatment in 6 Month to 2 Year Old CF Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286	A5 Studientyp
(124)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	A1 Patientenpopulation
(125)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	A1 Patientenpopulation
(126)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	A1 Patientenpopulation
(127)	NCT03911713	A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(128)	NCT03912233	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	A2 Intervention
(129)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	A2 Intervention
(130)	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006873	A2 Intervention
(131)	NCT04038047	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047	A5 Studientyp
(132)	NCT04038710	Clinical Outcomes of Triple Combination Therapy in Severe Cystic Fibrosis Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038710	A2 Intervention
(133)	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806	A7 Studienstatus
(134)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702	A2 Intervention
(135)	NCT04058210	VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210	A1 Patientenpopulation
(136)	NCT04058353	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353	A7 Studienstatus
(137)	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366	A7 Studienstatus
(138)	NCT04066751	The Multicenter Topic Trial. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066751	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(139)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972	A1 Patientenpopulation
(140)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589	A1 Patientenpopulation
(141)	NCT04183790	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790	A1 Patientenpopulation
(142)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796	A2 Intervention
(143)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235140	A1 Patientenpopulation
(144)	NCT04254705	Organoid Study R334W. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705	A2 Intervention
(145)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A2 Intervention
(146)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761	A2 Intervention
EU-CTR			
(147)	2007-002657-23	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002657-23	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(148)	2008-007416-15	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15	A1 Patientenpopulation
(149)	2008-007479-26	A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26	A1 Patientenpopulation
(150)	2009-010261-23	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis who are Homozygo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010261-23	A1 Patientenpopulation
(151)	2009-012997-11	An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11	A1 Patientenpopulation
(152)	2010-020413-90	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90	A1 Patientenpopulation
(153)	2010-020546-96	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90%.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020546-96	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(154)	2011-003821-93	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93	A2 Intervention
(155)	2012-000204-15	A Phase 3, 2 Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15	A5 Studientyp
(156)	2012-000386-20	A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20	A1 Patientenpopulation
(157)	2012-000388-26	A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000388-26	A1 Patientenpopulation
(158)	2012-000389-39	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000389-39	A5 Studientyp
(159)	2012-003989-40	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(160)	2012-003990-24	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	A1 Patientenpopulation
(161)	2013-000604-41	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41	A1 Patientenpopulation
(162)	2013-004595-35	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	A2 Intervention
(163)	2014-000817-30	Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30	A1 Patientenpopulation
(164)	2014-004787-37	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37	A1 Patientenpopulation
(165)	2014-004788-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Olde.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(166)	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, ... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 Patientenpopulation
(167)	2014-004837-13	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13	A1 Patientenpopulation
(168)	2014-004838-25	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25	A6 Studiendauer
(169)	2015-000543-16	A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16	A1 Patientenpopulation
(170)	2015-001267-39	A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001267-39	A1 Patientenpopulation
(171)	2015-001644-11	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(172)	2015-001997-16	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Init.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001997-16	A1 Patientenpopulation
(173)	2015-002192-23	A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	A2 Intervention
(174)	2015-002677-38	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	A2 Intervention
(175)	2015-003291-77	A phase IIa, open label study of multiple doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77	A2 Intervention
(176)	2015-003292-30	A phase IIa, open-label study of two doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the S1251N mutation.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30	A2 Intervention
(177)	2015-004841-13	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13	A1 Patientenpopulation
(178)	2015-004917-26	A Phase 2a, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 Solution for Inhalation With and Without Oral Ivac.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004917-26	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(179)	2016-000066-34	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34	A2 Intervention
(180)	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A1 Patientenpopulation
(181)	2016-001004-33	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33	A2 Intervention
(182)	2016-001214-24	A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24	A2 Intervention
(183)	2016-001440-18	Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in cystic fibrosis patients and healthy controls. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18	A1 Patientenpopulation
(184)	2016-001585-29	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29	A2 Intervention
(185)	2016-001619-19	Genistein as an add-on treatment for CF?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(186)	2016-001785-29	Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29	A1 Patientenpopulation
(187)	2016-002837-31	A phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2222 in ivacaftor-treated subjects with Cystic Fibrosis harbouring one F508del CFTR mutation and a second gating (cla.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002837-31	A2 Intervention
(188)	2016-003585-11	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A1 Patientenpopulation
(189)	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A2 Intervention
(190)	2016-004996-33	A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33	A2 Intervention
(191)	2017-000457-39	A Randomized, Double-blind, Placebo controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis Who are 6 Years of Age and Older and Have Either a 3849 + 10KB.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000457-39	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(192)	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	A1 Patientenpopulation
(193)	2017-000672-28	A Phase 2, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000672-28	A1 Patientenpopulation
(194)	2017-000673-37	A Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV1 ≥40% Predicted. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000673-37	A5 Studientyp
(195)	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1 Patientenpopulation
(196)	2017-001078-41	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41	A1 Patientenpopulation
(197)	2017-001164-38	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001164-38	A7 Studienstatus

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(198)	2017-001309-34	A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34	A1 Patientenpopulation
(199)	2017-001379-21	A Phase 3, 2-Arm, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Init.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001379-21	A5 Studientyp
(200)	2017-002181-42	A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42	A2 Intervention
(201)	2017-002968-40	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Olde.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	A2 Intervention
(202)	2017-003761-99	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99	A1 Patientenpopulation
(203)	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(204)	2017-004133-82	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004133-82	A1 Patientenpopulation
(205)	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004134-29	A2 Intervention
(206)	2017-004794-13	A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004794-13	A2 Intervention
(207)	2018-000126-55	A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55	A1 Patientenpopulation
(208)	2018-000183-28	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A2 Intervention
(209)	2018-000184-89	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(210)	2018-000185-11	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A7 Studienstatus
(211)	2018-001573-24	Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24	A2 Intervention
(212)	2018-001695-38	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A2 Intervention
(213)	2018-001711-67	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-659/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001711-67	A4 Endpunkt
(214)	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18	A2 Intervention
(215)	2018-002624-16	Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(216)	2018-002835-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A7 Studienstatus
(217)	2018-003970-28	A Phase 2, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003970-28	A1 Patientenpopulation
(218)	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A7 Studienstatus
(219)	2019-000833-37	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A7 Studienstatus
(220)	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A7 Studienstatus
(221)	2019-001735-31	A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A1 Patientenpopulation
(222)	2019-001827-11	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(223)	2019-002189-11	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cyst.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002189-11	A1 Patientenpopulation
(224)	2019-002254-23	A Phase 1, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healt.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002254-23	A1 Patientenpopulation
(225)	2019-003112-31	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F50.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003112-31	A1 Patientenpopulation
(226)	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A7 Studienstatus
(227)	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A2 Intervention
(228)	2020-000689-40	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Granule Formulation of Tezacaftor and Ivacaftor Compared to a Fixed-dose Combination Tablet in Healt.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000689-40	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
ICTRP			
(229)	ACTRN12610000491066	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000491066	A1 Patientenpopulation
(229)	ACTRN12610000491066	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000491066	A1 Patientenpopulation
(230)	ACTRN12614000356662	The effect of ivacaftor (VX-770, registered in Australia as Kalydeco) on exocrine pancreatic function in patients 6 years and older with cystic fibrosis and at least one copy of the G551D CFTR mutation and who are naive for ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662	A4 Endpunkt
(231)	ACTRN12619000411145	The OBSERVE Cystic Fibrosis (CF) Study, to assess the effect of orkambi on people with CF in Australia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000411145	A1 Patientenpopulation
(232)	ACTRN12619000708156	Observation effect of Ivacaftor/lumacaftor on lung function and exercise tolerance in subjects with Cystic Fibrosis and severe lung disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000708156	A1 Patientenpopulation
(233)	ACTRN12619001347156	Orkambi in Patients with Cystic Fibrosis and Severe Liver Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001347156	A2 Intervention
(234)	EUCTR2007-002657-23-DE	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002657-23-DE	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(235)	EUCTR2008-007416-15-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 12 and Older With the G551D Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007416-15-IE	A1 Patientenpopulation
(236)	EUCTR2008-007479-26-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007479-26-IE	A1 Patientenpopulation
(237)	EUCTR2009-012997-11-FR	An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis - PERSIST. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012997-11-FR	A1 Patientenpopulation
(238)	EUCTR2010-020413-90-BE	Study of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020413-90-BE	A1 Patientenpopulation
(239)	EUCTR2010-020546-96-GB	Study of the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation . ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020546-96-GB	A1 Patientenpopulation
(240)	EUCTR2011-003821-93-DE	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003821-93-DE	A2 Intervention
(241)	EUCTR2012-000204-15-GB	A study in children aged 2 to 5 with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000204-15-GB	A5 Studientyp

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(242)	EUCTR2012-000386-20-GB	A Roll-over study in children with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term safety and pharmacodynamics of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000386-20-GB	A1 Patientenpopulation
(243)	EUCTR2012-000387-19-GB	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000387-19-GB	#N/A
(244)	EUCTR2012-000388-26-BE	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000388-26-BE	A1 Patientenpopulation
(245)	EUCTR2012-000389-39-GB	Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000389-39-GB	A5 Studientyp
(246)	EUCTR2012-003989-40-SE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003989-40-SE	A1 Patientenpopulation
(247)	EUCTR2012-003990-24-DE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-DE	A1 Patientenpopulation
(248)	EUCTR2012-003990-24-GB	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-GB	A1 Patientenpopulation
(249)	EUCTR2013-000604-41-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000604-41-IT	
(250)	EUCTR2014-000817-30-NL	Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000817-30-NL	A1 Patientenpopulation
(251)	EUCTR2014-004787-37-AT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004787-37-AT	A1 Patientenpopulation
(252)	EUCTR2014-004827-29-BE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-BE	A1 Patientenpopulation
(253)	EUCTR2014-004827-29-GB	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-GB	A1 Patientenpopulation
(254)	EUCTR2014-004827-29-IE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-IE	A1 Patientenpopulation
(255)	EUCTR2014-004827-29-IT	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-IT	A1 Patientenpopulation
(256)	EUCTR2014-004838-25-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter:	A6 Studiendauer

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004838-25-IT	
(257)	EUCTR2015-000543-16-GB	A study in children aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000543-16-GB	A1 Patientenpopulation
(258)	EUCTR2015-001267-39-FR	A study to assess the efficacy and safety of ivacaftor in children aged 3 to 5 with Cystic Fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001267-39-FR	A1 Patientenpopulation
(259)	EUCTR2015-001644-11-GB	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001644-11-GB	A2 Intervention
(260)	EUCTR2015-001644-11-SE	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001644-11-SE	A2 Intervention
(261)	EUCTR2015-001997-16-GB	A study to assess the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001997-16-GB	A1 Patientenpopulation
(262)	EUCTR2015-004841-13-FR	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004841-13-FR	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(263)	EUCTR2015-004917-26-DE	A study to evaluate whether VX-371 is safe and makes breathing easier in patients with primary ciliary dyskinesia (study also known as CLEAN-PCD or PS-G202). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004917-26-DE	A1 Patientenpopulation
(264)	EUCTR2015-004917-26-PL	A study to evaluate whether VX-371 is safe and makes breathing easier in patients with primary ciliary dyskinesia (study also known as CLEAN-PCD or PS-G202). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004917-26-PL	A1 Patientenpopulation
(265)	EUCTR2016-000454-36-AT	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000454-36-AT	A1 Patientenpopulation
(266)	EUCTR2016-001440-18-NL	The influence of cytochrome P450 3A4 inhibitors on serum levels of Ivacaftor in cystic fibrosis patients and healthy subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001440-18-NL	A1 Patientenpopulation
(267)	EUCTR2016-001585-29-NL	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001585-29-NL	A2 Intervention
(268)	EUCTR2016-001785-29-IE	Study of the effects of combined treatment with the CFTR corrector ivacaftor and IV antibiotics on infection in CF. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001785-29-IE	A1 Patientenpopulation
(269)	EUCTR2016-002837-31-GB	A study looking at the safety and tolerability of the drug GLPG2222 in patients with cystic fibrosis with the F508del CFTR mutation and a second gating (class III) mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002837-31-GB	A2 Intervention
(270)	EUCTR2016-002837-31-IE	A study looking at the safety and tolerability of the drug GLPG2222 in patients with cystic fibrosis with the F508del CFTR mutation and a second gating (class III) mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002837-31-IE	
(271)	EUCTR2016-003585-11-GB	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 drug in combination with other drugs in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003585-11-GB	A1 Patientenpopulation
(272)	EUCTR2016-004479-35-BE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-BE	A2 Intervention
(273)	EUCTR2016-004479-35-DE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-DE	A2 Intervention
(274)	EUCTR2016-004479-35-DK	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-DK	A2 Intervention
(275)	EUCTR2016-004479-35-GB	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-GB	A2 Intervention
(276)	EUCTR2016-004479-35-IE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-IE	A2 Intervention
(277)	EUCTR2016-004996-33-ES	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004996-33-ES	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(278)	EUCTR2017-000797-11-BE	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	A1 Patientenpopulation
(279)	EUCTR2017-000797-11-NL	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	A1 Patientenpopulation
(280)	EUCTR2017-001379-21-DE	A study to assess the safety and pharmacodynamics of long-term ivacaftor treatment in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001379-21-DE	A5 Studientyp
(281)	EUCTR2017-001379-21-GB	A study to assess the safety and pharmacodynamics of long-term ivacaftor treatment in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001379-21-GB	A5 Studientyp
(282)	EUCTR2017-001379-21-IE	A study to assess the safety and pharmacodynamics of long-term ivacaftor treatment in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001379-21-IE	A5 Studientyp
(283)	EUCTR2017-002968-40-BE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002968-40-BE	A2 Intervention
(284)	EUCTR2017-002968-40-IE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002968-40-IE	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(285)	EUCTR2017-003761-99-DE	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003761-99-DE	A1 Patientenpopulation
(286)	EUCTR2018-000126-55-NL	A study to investigate the safety and the movement of the study drug VX-121 around the body in healthy people and patients with cystic fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000126-55-NL	A1 Patientenpopulation
(287)	EUCTR2018-000185-11-DE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-DE	A1 Patientenpopulation
(288)	EUCTR2018-001573-24-BE	Evaluation of the short-term effect of ORKAMBI on lung function in patients with cystic fibrosis who have two copies of the F508del mutation using functional respiratory imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001573-24-BE	A2 Intervention
(289)	EUCTR2018-002496-18-DE	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002496-18-DE	A2 Intervention
(290)	EUCTR2018-002624-16-FR	NA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002624-16-FR	A2 Intervention
(291)	EUCTR2018-002835-76-BE	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-BE	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(292)	EUCTR2018-002835-76-DK	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-DK	A1 Patientenpopulation
(293)	EUCTR2018-002835-76-GB	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-GB	A1 Patientenpopulation
(294)	EUCTR2018-004652-38-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	A2 Intervention
(295)	EUCTR2019-000833-37-BE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-BE	A2 Intervention
(296)	EUCTR2019-000833-37-DE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE	A2 Intervention
(297)	EUCTR2019-000833-37-DK	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK	A2 Intervention
(298)	EUCTR2019-000833-37-GB	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	A2 Intervention
(299)	EUCTR2019-000833-37-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-IE	
(300)	EUCTR2019-001314-41-NL	This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particuar we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood an degradation of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001314-41-NL	A1 Patientenpopulation
(301)	EUCTR2019-001735-31-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	A1 Patientenpopulation
(302)	EUCTR2019-001827-11-GB	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB	A2 Intervention
(303)	EUCTR2019-003455-11-DE	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE	A2 Intervention
(304)	EUCTR2019-003455-11-GB	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	A2 Intervention
(305)	EUCTR2019-003554-86-DK	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DK	A2 Intervention
(306)	NCT00457821	Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00457821	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(307)	NCT00953706	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953706	A1 Patientenpopulation
(308)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966602	A1 Patientenpopulation
(309)	NCT01018368	Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01018368	A1 Patientenpopulation
(310)	NCT01060566	Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060566	A1 Patientenpopulation
(311)	NCT01153542	Study of VX-770 on Desipramine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01153542	A1 Patientenpopulation
(312)	NCT01161537	Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161537	A1 Patientenpopulation
(313)	NCT01208285	Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01208285	A1 Patientenpopulation
(314)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216046	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(315)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225211	A1 Patientenpopulation
(316)	NCT01381289	VX-770 Expanded Access Program. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381289	A1 Patientenpopulation
(317)	NCT01531673	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01531673	A1 Patientenpopulation
(318)	NCT01614457	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614457	A1 Patientenpopulation
(319)	NCT01614470	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614470	A1 Patientenpopulation
(320)	NCT01685801	Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685801	A5 Studientyp
(321)	NCT01705145	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705145	A5 Studientyp

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(322)	NCT01768663	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768663	A1 Patientenpopulation
(323)	NCT01784419	Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01784419	A4 Endpunkt
(324)	NCT01807923	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807923	A1 Patientenpopulation
(325)	NCT01807949	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807949	A1 Patientenpopulation
(326)	NCT01863238	An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863238	A5 Studientyp
(327)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888393	A2 Intervention
(328)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897233	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(329)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01899105	A1 Patientenpopulation
(330)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTC Interval Study in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910415	A1 Patientenpopulation
(331)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931839	A1 Patientenpopulation
(332)	NCT01937325	CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937325	A1 Patientenpopulation
(333)	NCT01946412	Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946412	A1 Patientenpopulation
(334)	NCT02015507	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015507	A1 Patientenpopulation
(335)	NCT02039986	Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039986	A5 Studientyp
(336)	NCT02070744	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070744	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(337)	NCT02135432	TOPIC Trial for COPD. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135432	A1 Patientenpopulation
(338)	NCT02141464	Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141464	A5 Studientyp
(339)	NCT02194881	Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194881	A1 Patientenpopulation
(340)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310789	A1 Patientenpopulation
(341)	NCT02311140	Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311140	A5 Studientyp
(342)	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347657	A1 Patientenpopulation
(343)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390219	A1 Patientenpopulation
(344)	NCT02392234	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-CFTR Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392234	
(345)	NCT02392702	Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392702	A1 Patientenpopulation
(346)	NCT02445053	Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445053	A5 Studientyp
(347)	NCT02508207	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508207	A1 Patientenpopulation
(348)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514473	A1 Patientenpopulation
(349)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544451	A2 Intervention
(350)	NCT02565914	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565914	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(351)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589236	A2 Intervention
(352)	NCT02599792	Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599792	A1 Patientenpopulation
(353)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653027	A2 Intervention
(354)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02709109	A1 Patientenpopulation
(355)	NCT02722057	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722057	A5 Studientyp
(356)	NCT02724527	Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02724527	A2 Intervention
(357)	NCT02725567	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725567	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(358)	NCT02730208	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730208	A1 Patientenpopulation
(359)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797132	A2 Intervention
(360)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807415	A2 Intervention
(361)	NCT02823470	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823470	A2 Intervention
(362)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858843	A2 Intervention
(363)	NCT02871778	Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871778	A1 Patientenpopulation
(364)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875366	A1 Patientenpopulation

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(365)	NCT02934698	An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02934698	A1 Patientenpopulation
(366)	NCT02951182	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951182	A1 Patientenpopulation
(367)	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951195	A1 Patientenpopulation
(368)	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953314	A2 Intervention
(369)	NCT02971839	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971839	A1 Patientenpopulation
(370)	NCT02997020	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997020	A1 Patientenpopulation
(371)	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029455	A1 Patientenpopulation
(372)	NCT03045523	A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045523	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(373)	NCT03068312	A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C?T or D1152H CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068312	A1 Patientenpopulation
(374)	NCT03085485	The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085485	A1 Patientenpopulation
(375)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125395	A1 Patientenpopulation
(376)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) - Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150719	A1 Patientenpopulation
(377)	NCT03251911	VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251911	A1 Patientenpopulation
(378)	NCT03256799	Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256799	A2 Intervention
(379)	NCT03256968	PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256968	A2 Intervention
(380)	NCT03258424	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258424	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(381)	NCT03277196	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277196	A5 Studientyp
(382)	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278314	A2 Intervention
(383)	NCT03390985	Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390985	A5 Studientyp
(384)	NCT03439865	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439865	A1 Patientenpopulation
(385)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445793	A2 Intervention
(386)	NCT03447249	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447249	A2 Intervention
(387)	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447262	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(388)	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460990	A1 Patientenpopulation
(389)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475381	A2 Intervention
(390)	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486236	A1 Patientenpopulation
(391)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512119	A2 Intervention
(392)	NCT03525444	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). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	A2 Intervention
(393)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	A1 Patientenpopulation
(394)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	A7 Studienstatus
(395)	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537651	
(396)	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559062	A2 Intervention
(397)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565692	A2 Intervention
(398)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601637	A1 Patientenpopulation
(399)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	A2 Intervention
(400)	NCT03625466	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625466	A1 Patientenpopulation
(401)	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	A2 Intervention
(402)	NCT03783286	Ivacaftor Treatment in 6 Month to 2 Year Old CF Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783286	A5 Studientyp

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(403)	NCT03911713	A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03911713	A1 Patientenpopulation
(404)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03956589	A2 Intervention
(405)	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04006873	A2 Intervention
(406)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	A2 Intervention
(407)	NCT04066751	The Multicenter Topic Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066751	A1 Patientenpopulation
(408)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	A2 Intervention
(409)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138589	A1 Patientenpopulation
(410)	NCT04183790	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790	A2 Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(411)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215796	A2 Intervention
(412)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235140	A1 Patientenpopulation
(413)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	A2 Intervention
(414)	NTR4873	The effect of Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 8.6.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4873	A5 Studientyp

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

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-155 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 4-155 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-110

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. **Primäres Ziel:** Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. **Sekundäres Ziel:** Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. **Tertiäres Ziel:** Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik (PK) von Ivacaftor sowie dessen Metaboliten Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1; M1) und Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6; M6) im Plasmabei Patienten mit CF, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallel gruppierte, multizentrische Studie der Phase III. Zuteilungsverhältnis 1:1. • **Studienarm 1 (aktive Behandlung):** orale Gabe von 150 mg Ivacaftor q12 h über einen Zeitraum von 24 Wochen • **Studienarm 2 (Placebo-Arm):** orale Gabe von Placebo q12 h über einen Zeitraum von 24 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 01 (Studienprotokoll Version 2.0 vom 21.03.2012) • Aufgrund vorläufiger Ergebnisse aus einer nicht klinischen Studie, die eine dosisabhängige Zunahme an Katarakten bei juvenilen Ratten zeigte, wurde eine zusätzliche Untersuchung für alle Patienten bei Screening hinzugefügt, die eine umfangreiche ophthalmologische Untersuchung umfasste (Protokoll Tabelle 3-1). Diese ophthalmologische Untersuchung beinhaltet: o Bestimmung der Sehschärfe; o Untersuchung der Linse mit einer Spaltlampe; o Untersuchung des Fundus (Retina, Sehnerv, Gefäße), der Pupillen und Augenbewegungen; und o Messung des Augeninnendrucks. Diese Untersuchung musste von einem Augenarzt oder Optiker vorgenommen werden. Es wurde ein Ausschlusskriterium „Hinweis auf eine Katarakt bei Screening“ in das Protokoll im Abschnitt 10.2 aufgenommen. Falls eine Katarakt bei der Screening-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung festgestellt wurde, 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 Verblindungsprozess für die bioanalytischen Proben wurde aktualisiert (Protokollabschnitt 11.10.1). • Es fand eine Präzisierung im Protokollabschnitt 12.4 bezogen auf die Entnahme von Blutproben für die optionale pharmakogenomische Analyse statt. Aufgrund von Limitationen hinsichtlich des Gesamtvolumens der Blutproben ist es ggf. nicht möglich, alle optionalen Proben bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten zu sammeln. In diesen Fällen kann die Entnahme von optionalen Proben priorisiert werden, sodass nur (i) eine einzige Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid; DNA)-Probe (DNA-Probe A) und (ii) die Proben für die Blutmarker-Analysen gesammelt werden. • Pharmakokinetik (PK)- und Pharmakodynamik (PD)-Analysen im Protokollabschnitt 13.4 „Clinical Pharmacology Analysis“ wurden überarbeitet, um PK- und PD-Populationsanalysen aufzunehmen. • Einer Rückmeldung von „Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics” folgend, wurde die Anzahl an Elektrokardiogramm-Untersuchungen reduziert, um die Dauer von Studienvisiten zu verkürzen. • Einer Rückmeldung von „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 zum Thema „A multiple testing procedure for clinical trials” wurde aufgenommen. • Bei der Follow-up-Visite wurde eine Untersuchung von Entzündungsmediatoren hinzugefügt. <u>Amendment 02 (Studienprotokoll Version 2.0 UK vom 15.06.2012)</u> Das Amendment 02 gilt ausschließlich für Großbritannien. • Das Protokoll wurde geändert, um hinsichtlich der Definition der Verhütungsmethode „Abstinenz“ zu präzisieren, dass es sich um „wahre Abstinenz“ handelt. Periodische Abstinenz, wie der Gebrauch der Kalender-, der (Post-)Ovulations-, oder der symptothermalen Methode sowie der Coitus interruptus wurden nicht als akzeptable Verhütungsmethoden betrachtet (Protokoll-abschnitt 12.6.5.1).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Abstinenz des Partners wurde als hocheffektive Verhütungsmethode entfernt, da diese Methode nur effektiv ist, wenn sie mit einem Probanden praktiziert wird, der ebenfalls abstinent ist. <u>Amendment 03 (Studienprotokoll Version 3.2 vom 18.12.2012)</u> • Basierend auf einer Übereinkunft mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use, Patienten auch nach der Behandlung zu beobachten, wurde für Patienten, die sich nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung und der Follow-up-Visite gegen eine Aufnahme in den Open-label-Behandlungsarm der Studie VX12-770-112 entschieden, die Möglichkeit zur Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 ergänzt (Protokollabschnitt 2, Abschnitt 9.1.4 und Schaubild des Studienverlaufs im Protokollabschnitt 16). • In vorherigen Versionen des Protokolls wurde irrtümlicherweise für alle Patienten die Bestimmung des Schweißchlorid-Werts bei Screening festgelegt. Die Bestimmung des Schweißchlorid-Werts bei Screening wurde aber nur benötigt, falls der Wert nicht aus der Patientenakte hervorging und er 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-Werts bei Screening war für die Patienten, die einen Schweißchlorid-Wert in ihrer Patientenakte dokumentiert hatten, nicht erforderlich sondern optional. Die Bestimmung des Schweißchlorid-Werts wurde nicht benötigt, um die Studienteilnahmebedingungen zu erfüllen (Fußnote „k“ des Protokolls Tabelle 3-1 und Abschnitt 12.5.3). • Es wurde klargestellt, dass für Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen und die Studienmedikation für mindestens vier Wochen erhalten hatten, im Protokollabschnitt 2 und Abschnitt 9.1.5 die Möglichkeit zur Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 bestehen sollte. • Änderung der Terminierung, wann die Follow-up-Visite 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 Sicherheitsendpunkt hinzugefügt (Protokollabschnitt 2, Abschnitt 8.2, Abschnitt 9.2.3 und Abschnitt 12.6.6). • Das Wort „geplant“ wurde in der Fußnote „a“ der Tabelle 3-1 durch „durchgeführt“ ersetzt, da es nicht als notwendig betrachtet wurde, auf die Screening-Testergebnisse zu warten, um die Visite an Tag -14 festzulegen;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Visite an Tag -14 konnte ohne vorherigen Nachweis der Screening-Testergebnisse stattfinden. • Es wurde in Fußnote „a“ und Fußnote „n“ der Tabelle 3-1 im Protokoll, Abschnitt 9.1.1 und 12.6.6. klargestellt, dass die ophthalmologische Untersuchung bei Screening stattfinden musste und die Ergebnisse vor der Randomisierung begutachtet werden mussten, anstatt vor der Visite an Tag -14. • Es wurde klargestellt, dass die optionale(n) Blutprobe(n) für die DNA-Analyse entweder bei der Visite an Tag -14 oder bei der Visite an Tag 1 vor der Dosierung des Studienmedikaments eingeholt werden konnten (Fußnote „e“ der Protokoll-Tabelle 3-1). • Das Vorgehen beim Sammeln von qualitativen mikrobiologische Proben bei der Follow-up-Visite wurde für Patienten, die vorzeitig die Behandlung abgebrochen haben, geändert; wenn eine Probe bei der Visite zum vorzeitigen Studienende eingeholt wurde, musste sie bei der Follow-up-Visite nicht eingeholt werden (Fußnote „k“ der Protokoll-Tabelle 3-2). Unter Berücksichtigung der Zeitspanne zwischen der Early-Termination-Visite und der Follow-up-Visite wurde kein signifikanter Unterschied der Mikrobiologie erwartet. • Eine Untersuchung der Ereignisse bezogen auf die Ergebnisse wurde in der Protokolltabelle 3-2 der Early-Termination-Visite und der Follow-up-Visite im Sinne einer Angleichung an andere Protokollabschnitte hinzugefügt. • Die Verabreichung der Studienmedikation wurde in der Fußnote „u“ der Protokolltabelle 3-2 und im Abschnitt 11.2 präzisiert. Es wurde empfohlen die Studienmedikation zusammen mit fettreichem Essen, wie einer fett- und kalorienreichen „CF-Standardmahlzeit“ oder einem Snack einzunehmen. Die Vorgabe, dass „eine fettreiche Mahlzeit oder ein 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-Dosierungsuntersuchungen stattgefunden haben“ aufgenommen. Das 30-minütige Zeitfenster wurde entfernt, um der Verabreichungsempfehlungen für Ivacaftor aus dem derzeitig zugelassenen Label besser zu entsprechen. • „Mahlzeit oder Snack im Studienzentrum“ wurde für Woche 24 in der Protokolltabelle 3-2 im Sinne einer Angleichung an andere Protokollabschnitte entfernt. • Aufgrund von nicht klinischen Ergebnissen zu Katarakten in einer Studie bei juvenilen Ratten, die durchgeführt wurde, um klinische Studien bei Patienten mit CF jünger als 2 Jahre zu unterstützen sowie einer aktuellen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Rückmeldung der Food and Drug Administration (FDA) in den USA, wurde eine ophthalmologische Untersuchung bei der Visite zu Woche 24 für Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite an Tag 1 im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren waren, hinzugefügt (Protokolltabelle 3-2); diese Untersuchung zu Woche 24 wurde zusätzlich zu der ophthalmologischen Untersuchung beim Screening aufgenommen. Siehe Protokollabschnitt 12.6.6 für Details.
		• Die ophthalmologische Untersuchung zu Woche 24 konnte zu einem beliebigen Zeitpunkte zwischen der Visite zu Woche 24 und der Follow-up-Visite erfolgen, aber die Ergebnisse mussten vor der Follow-up-Visite verfügbar und geprüft worden sein. Falls eine Katarakt oder eine Linseneintrübung während der Augenuntersuchung festgestellt wurde, musste der Studienmonitor benachrichtigt werden. Falls eine Katarakt oder eine Linseneintrübung während der Studie festgestellt wurde, musste, falls zutreffend, außerdem die Studienmedikation unterbrochen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite an Tag 1 im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren waren und die Behandlung vorzeitig abbrachen, mussten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen, die zwischen der letzten Dosis und der Early-Termination-Visite stattzufinden hatte.
		• Basierend auf einer aktuellen Rückmeldung von der FDA wurde der Protokollabschnitt 12.6.6 derart geändert, dass ophthalmologische Untersuchungen nur von Ophthalmologen durchgeführt werden durften und nicht von Ophthalmologen oder Optikern. Zusätzlich wurden die benötigten ophthalmologischen Untersuchungen im Protokollabschnitt 12.6.6 geändert, um die Untersuchungen auf die folgenden zu beschränken, welche am geeignetsten sind, um Katarakte zu entdecken:
		  o Hinsichtlich der Sehschärfe wurde präzisiert, dass es sich um die bestkorrigierte Fernsehschärfe für jedes Auge handelt.
		  o Eine Messung der Brechkraft der Linse (z. B. Autorefraktometer oder Ophthalmologic Streak nach Zykloplegie) wurde hinzugefügt.
		  o Hinsichtlich der Spaltlampenuntersuchung wurde präzisiert, dass es sich um eine Untersuchung mit pharmakologischer Linsenerweiterung handelt.
		  o Um die Belastung der Patienten zu minimieren, mussten Untersuchungen des Fundus, der Pupille und der Augenbewegungen nur bei der ophthalmologischen Untersuchung bei Screening durchgeführt werden, da diese Untersuchung nur wenig zusätzliche Informationen in Hinblick auf Katarakte liefern.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Um die Belastung der Patienten zu minimieren, sollte die Messung des Augeninnendrucks nur bei der ophthalmologischen Untersuchung bei Screening durchgeführt werden, da diese Untersuchung nur wenig zusätzliche Informationen in Hinblick auf Katarakte liefert. • Es wurde das Wort „comprehensive“ bei den Beschreibungen zu der ophthalmologischen Untersuchung gelöscht, da sich die benötigten Komponenten der Untersuchung geändert hatten (Fußnote „a“ und „n“ der Protokolltabelle 3-1, Fußnote „t“ der Protokolltabelle 3-2, Abschnitt 9.1.1 und Abschnitt 12.6.6). • Es wurde durch Änderung des Ausschlusskriteriums 14 im Protokollabschnitt 10.2 klargestellt, dass nicht alle pflanzlichen Medikamente Cytochrom P450 (CYP) 3A-Induktoren oder -Inhibitoren sind, indem festgestellt wurde, dass „der Konsum von bestimmten pflanzlichen Medikamenten (z. B. Johanniskraut)“ einen Ausschlussgrund darstellte. • Beim Ausschlusskriterium 15 im Protokollabschnitt 10.2 und Abschnitt 12.6.6 wurden Anzeichen einer Linseneintrübung beim Screening hinzugefügt. • Es wurde ein Satz hinzugefügt, um zu spezifizieren, dass Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden, wenn sie an einer anderen klinischen Studie teilnahmen (Protokollabschnitt 10.3). • Es wurde ein Satz hinzugefügt, um zu spezifizieren, dass Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie eine Katarakt oder eine Linseneintrübung entwickeln (Protokollabschnitt 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 der Follow-up-Visite). • Die Formulierungen zum „Entblinden“ im Protokollabschnitt 11.10.2 wurden an das aktuelle Vorgehen von Vertex angeglichen. Der Prozess selbst wurde nicht geändert. • Es wurde klargestellt, dass pharmakokinetische Blutproben für zusätzliche Untersuchungen des Arzneimittel-stoffwechsels genutzt werden konnten (Protokollabschnitt 12.3.3). • Die Handhabung der Schweißproben vom Zentrallabor wurde im Protokollabschnitt 12.5.3 geändert, um sie mit den aktuellen Praktiken des Zentrallabors in Einklang zu bringen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Das Protokoll wurde geändert, um hinsichtlich der Definition der Verhütungsmethode „Abstinenz“ zu präzisieren, dass es sich um „wahre Abstinenz“ handelt. Periodische Abstinenz, wie der Gebrauch der Kalender-, der (Post-)Ovulations-, oder der symptothermalen Methode sowie Coitus interruptus wurden nicht als akzeptable Verhütungsmethoden betrachtet (Protokoll-abschnitt 12.6.5.1). Diese Änderung wurde zuvor bereits in der Version 2.0UK umgesetzt. • Die Abstinenz des Partners wurde als hocheffektive Verhütungsmethode entfernt, da diese Methode nur effektiv ist, wenn sie mit einem Probanden praktiziert wird, der ebenfalls abstinent ist. Diese Änderung wurde zuvor bereits in der Version 2.0UK umgesetzt. • Es wurden die für die Interimanalysen anzufertigenden statistischen Analysen in Protokollabschnitt 13.1 und 13.3.5 präzisiert. • Änderung der Anforderungen in den Abschnitten 14.3 und 14.5, sodass ein Case Report Form (CRF) nicht nur für Patienten ausgefüllt werden musste, die in die Studie eingeschlossen wurden, sondern auch für alle gescreenten Patienten, um auch für Patienten, die gescreent aber nicht eingeschlossen wurden, Daten zu sammeln. <u>Amendment 04 (Studienprotokoll Version 4.0 vom 11.06.2013)</u> • Der Ausschluss von hypertoner Kochsalzlösung wurde entfernt, da diese Therapieform generell zur Standard-behandlung von Patienten mit CF gehört. Ausschlusskriterium 13 im Protokollabschnitt 10.2 wurde entfernt und die restlichen Ausschlusskriterien wurden neu nummeriert. Inhalative hypertone Kochsalzlösung wurde zudem von der Liste der verbotenen Medikamente in der Protokoll-Tabelle 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 hypertoner Kochsalzlösung bei der Visite an Tag 1 zum Therapieregime des Patienten gehörte, sollte die Anwendung bis zur Follow-up-Visite fortgeführt werden). Diese Klarstellung wurde im Protokollabschnitt 9.1 und in der -tabelle 11-2 umgesetzt. • In den Protokollabschnitten 2 und 13.2 wurde ergänzt, 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 ihre Visite zu Woche 24 noch nicht absolviert hatten, als Patienten betrachtet werden, die ihre zugewiesene Behandlungsdauer komplett durchlaufen haben. Diese

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mussten eine Follow-up-Visite absolvieren und ihnen sollte angeboten werden, im Open-label-Behandlungsarm der Studie VX12-770-112 teilzunehmen; Patienten, die dies ablehnten, sollte eine Teilnahme an der Studie VX12-770-112 im Beobachtungsarm angeboten werden. • Im Protokollabschnitt 12.6.6 wurde klargestellt, dass im Falle eines vorzeitigen Studienendes, für Patienten, die an Tag 1 zwischen 6 und 11 Jahre alt waren, und die ihre Visite zu Woche 24 noch nicht absolviert hatten, als Voraussetzung, um von einer komplett durchlaufenen Behandlungsdauer auszugehen, bei der Follow-up-Visite bereits begutachtete Ergebnisse einer nach Behandlungsende erfolgten ophthalmologischen Untersuchung vorliegen müssten (Fußnote „u“ in Protokolltabelle 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 spezifizierte, gelöscht, da diese Angaben im Fall eines vorzeitigen Studienendes nicht zutreffend wären. Die Klarstellung, dass die finale Analyse auf den Daten aller eingeschlossenen Patienten beruhen sollte, wurde in den Protokollabschnitt 13.2 (Analysis Sets) verschoben. • Der Studien-Flow-Chart (Protokollabschnitt 16) wurde dahin gehend überarbeitet, dass für den Fall eines vorzeitigen Studienendes erkenntlich wird, dass Patienten ohne eine Visite zu Woche 24 mit der Follow-up-Visite fortfahren sollten. Die Terminierung der Follow-up-Visite wurde berichtigt auf „3 bis 4 Wochen nach der letzten Woche der Studienmedikation“. • Im Protokollabschnitt 12.6.2 wurde die Begründung für die Untersuchung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) bei Screening korrigiert, um mit den Einschlusskriterien übereinzustimmen. Die FSH-Untersuchung wurde ausschließlich dafür genutzt, um die Gebärfähigkeit zu bestimmen (und daraus folgend die Bestimmungen zur Verhütung) und nicht, um die Eignung zur Studienteilnahme zu bestimmen. • Es wurde eine Unterscheidung in der Fußnote „b“ in den Protokollabschnitten 2, 9.1.5 und 12.6.6 eingefügt, um klarzustellen, dass die Notwendigkeit der Early-Termination-Visite und das Angebot zur Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 weiterhin für Patienten gültig bleibt, die die Therapie aus einem anderen Grund als die vorzeitige Beendigung der Studie abbrechen (d. h. nicht die vollen 24 Wochen Behandlung erhalten). • Im Protokollabschnitt 13.3.3.2.5 wurde eine weiterführende Klarstellung bezogen auf die statistische Kontrolle der Gesamtrate des Fehlers erster Art hinzugefügt, für den Fall,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dass der Einschluss von Patienten vorzeitig aufgrund von Ergebnissen der geplanten Interimanalyse gestoppt würde.
4	Probanden / Patienten	Siehe unten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Männliche oder weibliche Patienten mit bestätigter Diagnose einer CF, definiert als: • Nachweis eines Schweißchlorid-Werts ≥ 60 mmol/l mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese ODER • 2 CF-verursachende Mutationen (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte) UND • chronische sinopulmonale Erkrankung 2. R117H-CFTR Mutation auf mindestens einem Allel 3. FEV_1 bezogen auf den hinsichtlich Alter, Geschlecht und Körpergröße standardisierten Normalwert bei Screening (Hankinson- oder Wang-Gleichungen): • 40 % bis 90 % bei Patienten ab 12 Jahren • 40 % bis 105 % bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren 4. Alter von mindestens 6 Jahren bezogen auf das Datum der Einverständniserklärung und, sofern zutreffend, auf das Datum der Zustimmungserklärung der Eltern/Erziehungsberechtigten 5. Mindestgewicht von 15 kg bei Screening 6. Negativer Serum-Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen 7. Keine klinisch signifikanten Abnormalitäten bei Screening bezogen auf Blutwerte, Serumchemie, Gerinnung und Urinanalyse, die die Studienauswertung aus Sicht des Prüfarztes beeinträchtigen könnten 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 geplant komplett durchlaufen 9. Patienten, die sexuell aktiv sind: Männer, die ein Kind zeugen können, und gebärfähige Frauen müssen den Verhütungsmaßnahmen zugestimmt haben 10. Unterschriebene Einwilligungserklärung und, sofern zutreffend, unterschriebene Zustimmungserklärung der Eltern/Erziehungsberechtigten **Ausschlusskriterien:** 1. CFTR-Genmutation, die zu einem CFTR-Kanal mit einem Gating-Defekt führt (d. h. jede einzelne der folgenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mutationen: G551D, G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P oder G1349D) 2. Erkrankung oder Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes die Studienergebnisse verfälschen könnten, oder bei der die Verabreichung des Studienmedikaments eine zusätzliche Gefahr bedeutet 3. Akute obere oder untere Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Therapieänderung (inkl. Antibiotika) aufgrund pulmonaler Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) 4. Patientinnen, die schwanger sind, planen schwanger zu werden, sich in der Stillzeit befinden oder nicht bereit sind Verhütungsmaßnahmen einzuhalten 5. Hämoglobin-Wert < 10 g/dl beim Screening 6. Abnormale Leberfunktion bei Screening, definiert als eine Überschreitung um das ≥ 3-Fache der oberen Grenze des Normalbereichs bei drei oder mehr der folgenden Parameter: Aspartat-Aminotransferase im Serum, Alanin-Aminotransferase im Serum, γ-Glutamyltranspeptidasen, Alkalische Phosphatase im Serum, Gesamtbilirubin 7. Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 30 ml/min/1,73 m^2 (berechnet nach der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Studiengleichung) für Patienten älter als 18 Jahre; ≤ 45 ml/min/1,73 m^2 (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) für Patienten zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren 8. Vorausgegangene hämatologische Transplantation oder Transplantation eines soliden Organs 9. Alkohol-, Medikamenten- oder illegaler Drogenmissbrauch innerhalb von einem Jahr vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments) 10. Kolonisation mit Organismen bei Screening, die mit einer schnelleren Abnahme des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, Mycobacterium abscessus) 11. Andauernde Teilnahme in einer anderen therapeutischen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelprüfstudie innerhalb von 30 Tagen vor Screening. Eine Wash-out-Phase von ≥ 5 terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Prüfpräparats bzw. mindestens 30 Tagen muss vor Screening vergangen sein. 12. Jegliche „nicht-CF-bezogene“ Erkrankung innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 (erste Dosis des Studien-medikaments). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schwerwiegendes oder nicht schwerwiegendes) Leiden (z. B. Gastroenteritis). 13. Anwendung jeglicher Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A, inkl. Einnahme bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Grapefruit/Grapefruitsaft. Patienten müssen die Einnahme dieser Stoffe 14 Tage vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments) gestoppt haben. 14. Hinweise auf eine Katarakt oder eine Linsentrübung beim Screening
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.	• Studienarm 1: Ivacaftor 150 mg Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette) • Studienarm 2: Placebo-Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette) Behandlungsdauer: jeweils 24 Wochen; es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fetthaltigen Nahrungsmitteln einzunehmen, wie z. B. einer fettreichen, kalorienreichen Standardmahlzeit oder einem Snack.
6	Zielkriterien	Siehe unten.
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	**Primärer Endpunkt:** Absolute Änderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. **Sekundäre Endpunkte:** • Änderung des BMI, Änderung der Chloridkonzentration im Schweiß und Änderung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. • Sicherheit, erhoben anhand von UE, klinischen Laborwerten (Serumchemie, Hämatologie und Koagulationsuntersuchungen), Elektrokardiogramm (EKG), ophthalmologischen Untersuchungen und Vitalwerten Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierliche Erhebung zur Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte für klinische Laborwerte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte für EKG: Woche 8, Woche 16 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte für ophthalmologische Untersuchung: Woche 24 und bei der Early-Termination-Visite.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte für Vitalwerte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. **Tertiäre Endpunkte:** • PK von Ivacaftor und dessen Metaboliten M1 und M6 Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Early-Termination-Visite. • Pulmonale Exazerbationen • Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. • Mit CF assoziierte Komplikationen (Pankreatitis oder distales intestinales Obstruktionssyndrom) Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. • Änderung der Entzündungsmediatoren sowie Änderung der qualitativen mikrobiologischen Kulturen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. • Änderung der nicht-respiratorischen Domäne des CFQ-R Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. • Änderung des Körpergewichts und Änderung der Körpergröße im Studienverlauf Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 16, Woche 24 und bei der Follow-up-Visite und/oder der Early-Termination-Visite. • Änderung des immunreaktiven Trypsinogens Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Tag 1 und Woche 24 • Änderung der fäkalen Elastase-1 Post-Baseline-Erhebungszeitpunkte: Woche 24
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	Siehe unten.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	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. Nach Überschreiten der im Protokoll festgelegten Mindestanzahl an Patienten wurde die Studie vom Sponsor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beendet und die Rekrutierung gestoppt (als 70 Patienten randomisiert worden waren).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimanalysen:** Es waren zwei Interimanalysen geplant, weitere wurden nicht durchgeführt. Die erste Interimanalyse betraf die Sicherheit bei den ersten 10 Patienten. Die zweite Interimanalyse betraf die Sicherheit und Wirksamkeit. Der geplante Zeitpunkt für die zweite Interimanalyse war, nachdem 40 Patienten acht Wochen der Behandlung durchlaufen hatten. Tatsächlich wurde sie durchgeführt, nachdem 44 Patienten acht Wochen der Behandlung durchlaufen hatten. Die Daten lieferten keinen Grund, die Studie aufgrund der Wirksamkeit oder Sicherheit abzubrechen. **Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:** Auf die zweite Interimanalyse wurde eine Bonferroni-Korrektur in Bezug auf die Gesamtrate des Fehlers erster Art angewendet. Dabei wurde für diese Interimanalyse ein Signifikanzniveau von 0,0052 festgelegt. Das Signifikanzniveau für die finale Analyse beträgt demensprechend 0,0448.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten.
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 einschließlich 17 Jahre und 6 bis einschließlich 11 Jahre) und FEV_1-Schweregrad (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 Randomisierungscodes 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 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 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	Siehe unten.
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, Prüfärzte 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	Siehe unten.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Zielkriterium:** Absolute Änderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen. Analyse per MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten des $FEV_{1\%}$ und des Alters. Sensitivitätsanalysen: • ANCOVA mittels multipler Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (Dropout Reason-based Multiple Imputation Method); • Pattern Mixture Model (PMM) für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (Missing Pattern);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Nichtparametrischer stratifizierter Wilcoxon-Rangsummentest. **Sekundäre Zielkriterien:** • 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	**Subgruppenanalysen für den primären und die sekundären Endpunkte:** • Alter (6-11 Jahre, 12-17 Jahre, ≥ 18 Jahre) • $FEV_{1\%}$ zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 90 % und > 90 %) • Region (Nordamerika, Europa) • Geschlecht • Pseudomonas aeruginosa Infektion zu Studienbeginn (ja, nein) • Poly-T-Status (5T, 7T, 9T) • Änderung des $FEV_{1\%}$ über 24 Wochen bei den Ivacaftor-Patienten (≥ 5 %, < 5 %) (nur sekundäre Endpunkte)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
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	a) Randomisierung • 34 Probanden wurden dem Ivacaftor-Arm zugeteilt • 36 Probanden wurden dem Placebo-Arm zugeteilt b) Erhalt der Interventionen • 34 Probanden wurden mit Ivacaftor behandelt • 35 Probanden wurden mit Placebo behandelt c) Analyse des primären Zielkriteriums • 34 Probanden wurden mit Ivacaftor behandelt und in die Analyse des primären Zielkriteriums ein-geschlossen • 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Studiendauer: 24 Wochen (Behandlungsperiode) • Follow-up: 3-4 Wochen nach der letzten Dosis • Beginn: 03.07.2012 (erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) • Ende: 25.10.2013 (letzter Patient letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach dem Überschreiten der im Protokoll festgelegten Mindestzahl an Patienten vom Sponsor gestoppt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

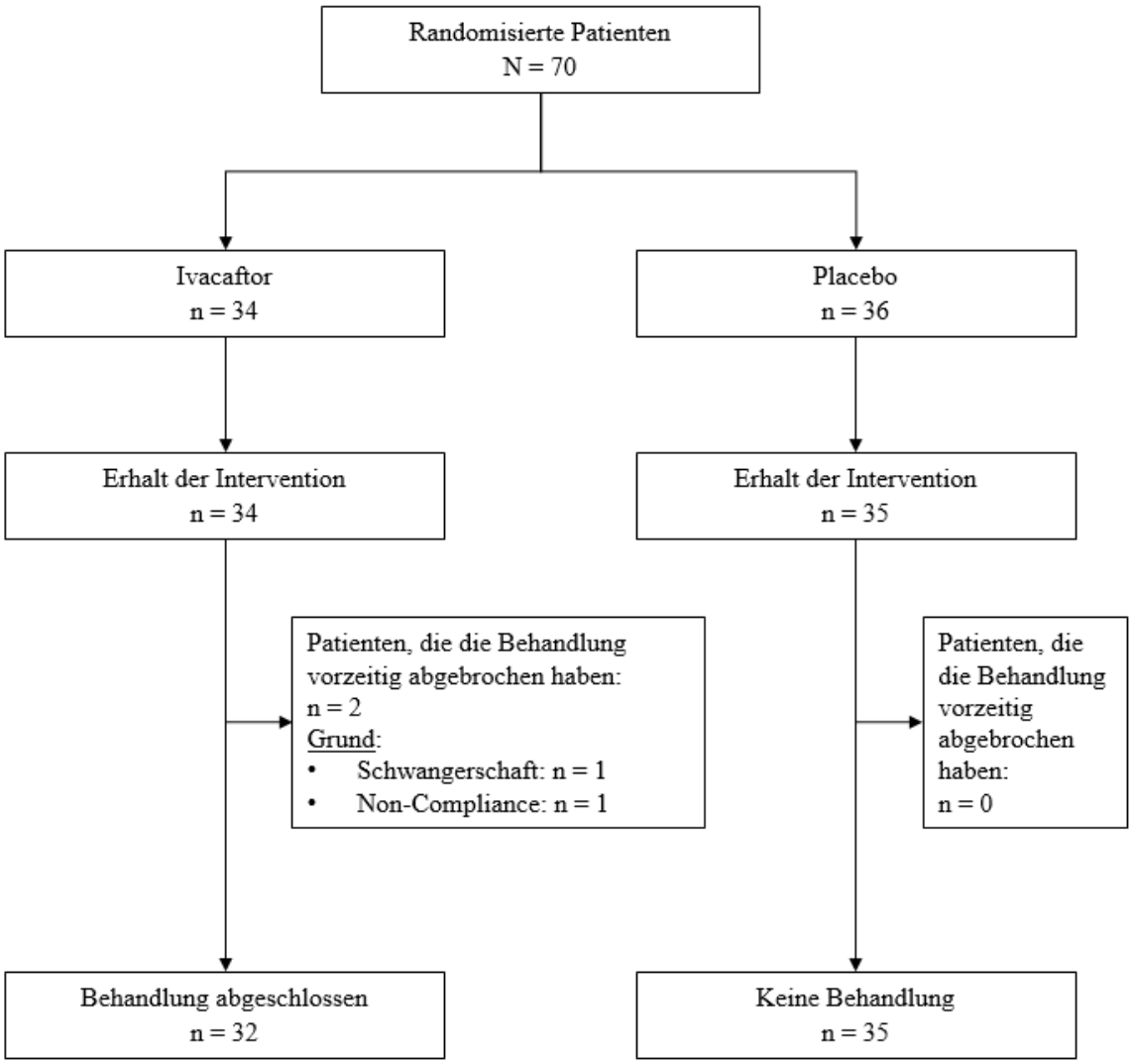


Abbildung 4-36 (Anhang): Patientenfluss in Studie VX11-770-110

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-770-112

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren mit CF, die eine Non-G551D im CFTR-Gen aufweisen. **Primäres Ziel:** Beurteilung der Langzeit-Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF. **Sekundäres Ziel:** Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF. Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor in der Nachbehandlung bei Patienten mit CF, die in den Beobachtungsarm eingeschlossen wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	2-armige, offene, multizentrische Rollover-Studie der Phase III. • **Studienarm 1 (aktive Behandlung):** orale Gabe von 150 mg Ivacaftor q12 h über einen Zeitraum von etwa 104 Wochen • **Studienarm 2 (Beobachtungsarm):** Keine Intervention
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 01 (Studienprotokoll Version 2.0 vom 21.03.2012) • Klarstellung im Text zur Erhebung von Entzündungsmediatoren zur Angleichung an Studien VX12-770-110 und VX12-770-111. • Ergänzte Klarstellung hinsichtlich der Early-Termination-Visite. • Aktualisierung des Zeitpunktes des Follow-up auf 1 Jahr nach Einnahme der letzten Studienmedikation in der vorangegangenen Studie. • Korrektur des Textes zu pharmakogenomischen Analysen • Nur in der Protokollversion für Großbritannien: Die Dauer der Ivacaftor-Behandlung im Ivacaftor-Arm für ca. 60 Wochen geplant. Amendment 02 (Studienprotokoll Version 2.1 vom 15.06.2012) • Klarstellung hinsichtlich von der MHRA geforderter Verhütungsmaßnahmen Amendment 03 (Studienprotokoll Version 3.1 vom 05.12.2012) • Verlängerung der Studie auf 2 Jahre nach Vorgaben des europäischen Risk Management Plans, um die längerfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit Non-G551D CFTR Gating-Mutationen zu beurteilen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung des sekundären Zieles von der Beurteilung des Sicherheit zu der Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlungen bei Patienten mit CF im Beobachtungsarm. • Änderung der Einschlusskriterien für den Beobachtungsarm: Einschluss von Patienten, die die vorangegangene Studie abgeschlossen hatten, aber sich für eine Teilnahme am Beobachtungsarm entschieden, oder die Eischlusskriterien für den Ivacaftor-Arm nicht erfüllten. • Ergänzung einer PK-Blutprobe im Ivacaftor-Arm zwecks Untersuchung der Plasmakonzentration von Ivacaftor und seiner Metaboliten M1-Ivacaftor und M6-Ivacaftor, um die Langzeit-Exposition von Ivacaftor zu beurteilen. • Hinzufügen einer ophthalmologischen Untersuchung als Sicherheitsbeurteilung bei Patienten, die an Tag 1 der vorausgegangenen Studie zwischen 6 und einschließlich 11 Jahre alt waren und ihre Teilnahme am Behandlungsarm der Studie VX12-770-112 abbrachen. • Ergänzung einer geplanten Interimanalyse für Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten nach Abschluss der Visite zu Woche 24 durch alle Patienten. <u>Amendment 04 (Studienprotokoll Version 3.2 vom 01.04.2013)</u> • Patienten, die die vorgesehene Behandlungsdauer mit der ihnen zugewiesenen Studienmedikation und die Follow-up-Visite in Studie VX12-770-113 abgeschlossen hatten, wurde die Aufnahme im Ivacaftor-Arm angeboten. • Klarstellung, dass für Patienten aus Studie VX12-770-113 die Visite an Tag 1 der Studie VX12-770-112 nicht am selben Tag stattfinden soll wie die Follow-up-Visite der Studie VX12-770-113; die Visite an Tag 1 sollte mindestens 2 Wochen und spätestens 12 Wochen nach der Follow-up-Visite der Studie VX12-770-113 erfolgen. • Klarstellung, dass die PK-Beurteilungen nur bei Patienten der Studie VX12-770-110 und VX12-770-111 erfolgen sollten. <u>Amendment 05 (Studienprotokoll Version 3.3 vom 29.07.2013)</u> • Klarstellung, dass Patienten aus Studie VX12-770-113 alle studienbezogenen Behandlungen bis zur Follow-up-Visite abgeschlossen haben mussten sowie mindestens eines der Responder-Kriterien dieser Studie während der 8-wöchigen offenen Periode erfüllen mussten, um in den offenen Ivacaftor-Arm der Studie VX12-770-112 aufgenommen zu werden.
4	Probanden / Patienten	Siehe unten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Patienten aus Studie VX12-770-110 und VX12-770-111 müssen die Behandlung mit der zugeteilten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation abgeschlossen haben, um in den Ivacaftor-Arm aufgenommen zu werden. 2. Patienten aus Studie VX12-770-113 müssen, um in den Ivacaftor-Arm aufgenommen zu werden, alle studienbezogenen Behandlungen bis zur Follow-up-Visite abgeschlossen haben sowie mindestens eines der folgenden Responder-Kriterien der Studie VX12-770-113 während der 8-wöchigen offenen Periode erfüllen. • Erhöhung des $FEV_{1\%}$ (absolute Veränderung) um ≥ 5 % zu mindestens einem Zeitpunkt • Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration um ≥ 15 mmol/l • Zunahme in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R um ≥ 4 Punkte • Erhöhung des BMI um ≥ 0,5 kg/m^2 Ab- und Zunahmen wurden gegenüber der Baseline der 8-wöchigen Open-Label-Phase der Studie VX12-770-113 berechnet. 3. Patienten, die in den Beobachtungsarm aufgenommen werden (nur aus den Studien VX12-770-110 und VX12-770-111), müssen entweder mindestens 4 Wochen lang die Studienmedikation in der vorangegangenen Studie erhalten haben, die vorangegangene Studie abgeschlossen haben, aber keine Aufnahme in den Ivacaftor-Arm wünschen, oder die Einschlusskriterien für die Aufnahme in den Ivacaftor-Arm nicht erfüllen. 4. Negativer Serum-Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen im Ivacaftor-Arm an Tag 1. 5. 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 geplant komplett durchlaufen. 6. Patienten im Ivacaftor-Arm, die sexuell aktiv sind: Männer, die ein Kind zeugen können, und gebärfähige Frauen müssen den Verhütungsmaßnahmen zugestimmt haben. 7. Unterschriebene Einwilligungserklärung und, sofern zutreffend, unterschriebene Zustimmungserklärung der Eltern/Erziehungsberechtigten. **Ausschlusskriterien (nur für den Ivacaftor-Arm):** 1. Erkrankungen oder Zustände, die aus Sicht des Prüfarztes die Studienergebnisse verfälschen könnten, oder bei denen die Verabreichung des Studienmedikaments eine zusätzliche Gefahr bedeutet. 2. Patientinnen, die schwanger sind, sich in der Stillzeit befinden oder nicht bereit sind Verhütungsmaßnahmen einzuhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Gleichzeitige Anwendung moderater oder starker Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A, inkl. Einnahme bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) und Grapefruit/Grapefruitsaft. 4. Hinweise auf eine Katarakt oder eine Linsentrübung vor der Visite an Tag 1 der Studie 5. Bei Patienten, die sich nasalen Potenzialdifferenz-messungen unterziehen (nur in der Substudie zur G970R-CFTR-Mutation): Alle zusätzlichen medizinischen Zustände oder körperlichen bzw. anderen Beschwerden, die den Patienten aus Sicht des Prüfarztes einem erheblichen Risiko aussetzen, die Durchführung der Prozedur beeinflussen oder die Interpretation des Tests einschränken; einschließlich aber nicht ausschließlich: • Anomalien der Nasengänge • Durchgängig erforderliche Sauerstoffversorgung (24 Std/Tag) mittels Nasenkanüle • Wechsel einer intranasalen Medikation innerhalb < 14 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (einschließlich Kortikosteroide, Cromoglicinsäure, Phenylephedrin usw.) 6. Bei Patienten, die sich einer rektalen Biopsie unterziehen (nur in der Substudie zur G970R-CFTR-Mutation): Alle zusätzlichen medizinischen Zustände oder körperlichen bzw. anderen Beschwerden, die den Patienten aus Sicht des Prüfarztes einem erheblichen Risiko aussetzen, die Durchführung der Prozedur beeinflussen oder die Interpretation des Tests einschränken; einschließlich aber nicht ausschließlich: • Pfortaderhochdruck • Blutungsneigung (Plättchen < 50.000/ml, INR > 1,5) • Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 1.500/ml) • Signifikant erkranktes distales rektales/gastro-intestinales Gewebe (beurteilt durch den mitwirkenden Gastroenterologen) • Signifikante Hämorrhoiden oder vaskuläre Anomalien (beurteilt durch den mitwirkenden Gastroenterologen) • Signifikante intestinale Infektion (beurteilt durch den mitwirkenden Gastroenterologen) • Einnahme von Wirkstoffen mit signifikantem Risiko einer Einschränkung des Immunsystems (z. B. Einnahme oraler Steroide > 20 mg/Tag, und/oder anderer Wirkstoffe, beurteilt durch den Studienprüfarzt und den mitwirkenden Gastroenterologen)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische und multinationale Studie (34 Zentren in Belgien, Frankreich, Großbritannien und den USA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Studienarm 1: Ivacaftor 150 mg Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette) Behandlungsdauer 104 Wochen. Die Patienten erhielten zu der Studienmedikation eine fetthaltige Mahlzeit oder einen Snack. • Studienarm 2: keine Intervention, nur Dokumentation (Nachverfolgung per Telefon)
6	Zielkriterien	Siehe unten.
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	**Primäre Endpunkte:** • Sicherheit bewertet anhand von UE, klinischen Laborergebnissen, Vitalparametern, EKGs und • Ergebnissen der ophthalmologischen Untersuchungen **Sekundäre Endpunkte:** • Absolute Änderung des $FEV_{1\%}$ gegenüber dem Ausgangswert • Änderung des BMI gegenüber dem Ausgangswert • Änderung der Chloridkonzentration im Schweiß gegenüber dem Ausgangswert • Änderung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R gegenüber dem Ausgangswert • Pulmonale Exazerbationen **Weitere Wirksamkeitsendpunkte:** • CF-bedingte Komplikationen • Änderung von Entzündungsmediatoren gegenüber dem Ausgangswert • Änderung des Gewichts gegenüber dem Ausgangswert • Änderung der Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert • Änderung quantitativer mikrobiologischer Kulturen gegenüber dem Ausgangswert • Immunreaktives Trypsinogen • Fäkale Elastase-1 • Änderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R gegenüber dem Ausgangswert
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	Siehe unten.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich um eine Rollover-Studie handelt, wurde keine Fallzahlberechnung vorgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Interimanalyse hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit geplant. Diese Analyse wurde wie geplant durchgeführt, nachdem 90 % aller Patienten im Ivacaftor-Arm aus den Studien VX11-770-110 und VX11-770-111 die Visite zu Woche 24 absolviert hatten. Die Interimanalyse sollte verfügbare Daten aller Patienten einschließen. Regeln für einen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vorzeitigen Studienabbruch bestanden nicht. Bereits vor der geplanten Interimanalyse wurde eine Ad-hoc-Interimanalyse basierend auf den Daten der Woche 12 vorgenommen, um einen Zulassungsprozess zu unterstützen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte keine Randomisierung.
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	Es erfolgte keine Randomisierung.
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?	Es erfolgte keine Randomisierung.
11	Verblindung	Siehe unten.
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?	Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	Siehe unten.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte gemäß Protokoll anhand von deskriptiven Statistiken. Änderungen im Studienverlauf wurden zudem mittels MMRM geschätzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte:** • Getrennte Darstellung der Ergebnisse nach vorangegangener Studie • Getrennte Darstellung der Ergebnisse in den Altersgruppen 6-11, 12-17 und ≥ 18 Jahren
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
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	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
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	Siehe unten.

14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Studiendauer: 104 Wochen (Behandlungsperiode)
		• Follow-up
		  ○ Ivacaftor-Arm: 4 Wochen (± 7 Tage) nach der letzten Dosis
		  ○ Beobachtungsarm: 1 Jahr (± 4 Wochen) und 2 Jahre (± 4 Wochen) nach der letzten Einnahme der Studienmedikation in der vorangegangenen Studie
		Außerdem wurde bei Patienten, die bei Beginn der vorhergehenden Studie zwischen 6 und einschließlich 11 Jahre alt waren, ca. 6 Monate (± 2 Wochen) nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beginn: 13.02.2013 (erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) • Ende: 18.04.2016 (letzter Patient letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Studienende erfolgte regulär, nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

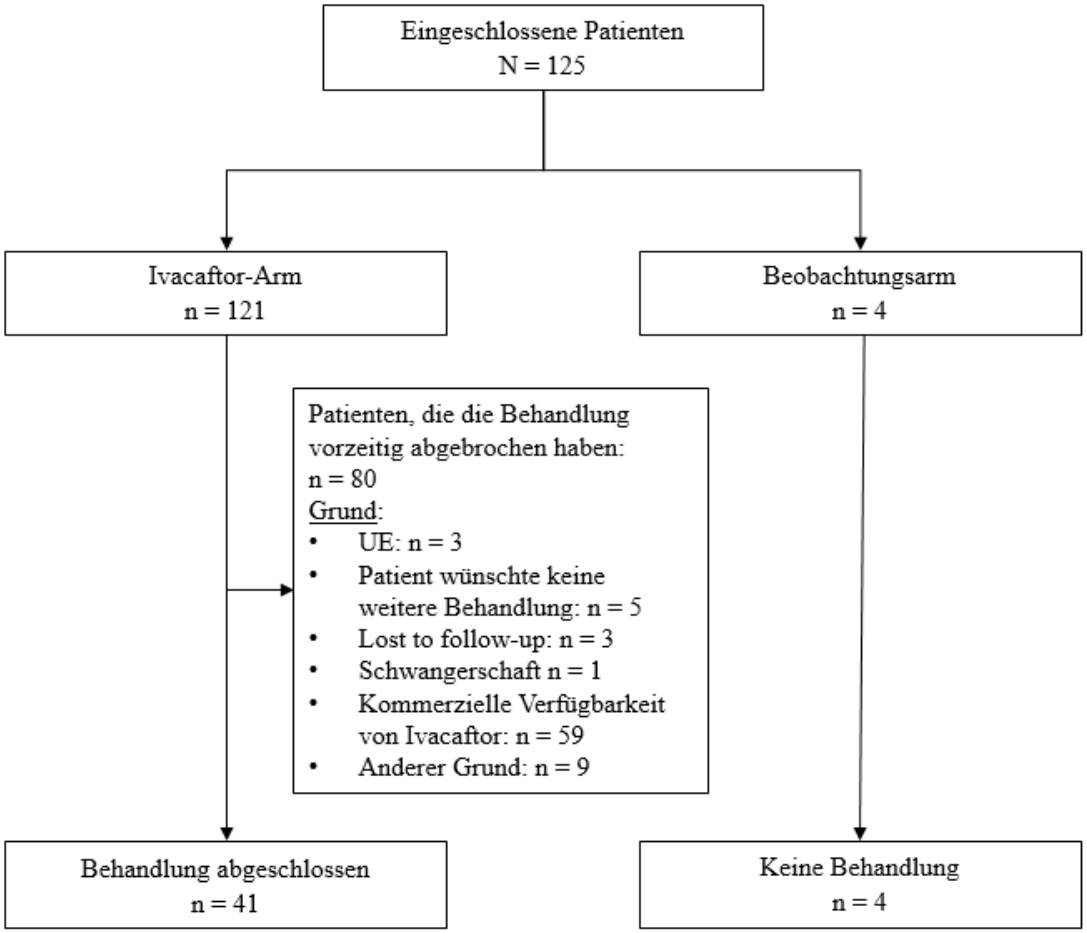


Abbildung 4-37 (Anhang): Patientenfluss in Studie VX12-770-112

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-770-122

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Bestätigung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Kalydeco bei US-amerikanischen CF-Patienten mit einer R117H-CFTR-Mutation im Alter < 18 Jahren. **Sekundäres Ziel:** Beschreibung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Kalydeco bei CF-Patienten mit einer R117H-CFTR-Mutation, insgesamt und in der Altersgruppe ≥ 18 Jahren.
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht interventionelle, registerbasierte Beobachtungsstudie (Phase IV) mit zwei Kohorten: • Ivacaftor-Kohorte: Daten von Patienten, die eine Therapie mit kommerziellem Kalydeco initiiert haben. • Historische Kohorte: Vergleichsdaten aus einem früheren Zeitraum von Patienten, die bis dahin kein Kalydeco erhalten hatten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Siehe unten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Ivacaftor-Kohorte: Diese Kohorte umfasst Daten aus dem US-amerikanischen CFF-Patientenregister von Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen, die zwischen 01. Januar 2015 und 31. Dezember 2016 eine Therapie mit kommerziell verfügbarem Kalydeco initiierten. Historische Kohorte: Diese Kohorte umfasst Daten für einen früheren Zeitraum (2009 und 2011) aus dem US-amerikanischen CFF-Patientenregister von Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen, die bis dahin keine Behandlung mit Kalydeco erhalten hatten. (Zusätzlich war im Protokoll ursprünglich eine Interventions-kohorte geplant, in die jedoch keine Patienten eingeschlossen wurden, da eine Kalydeco-Behandlung bereits allen Patienten zur Verfügung stand.)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Alle Daten stammen aus dem US-amerikanischen CFF-Patientenregister.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Keine Intervention: Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie. Die beobachteten Patienten in der Ivacaftor-Kohorte erhielten Ivacaftor im Rahmen ihrer Routinebehandlung.
6	Zielkriterien	Siehe unten.
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	Es wurden keine primären oder sekundären Endpunkte festgelegt. **Betrachtete Endpunkte:** • Messungen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$ und Anteil der forcierten Vitalkapazität am standardisierten Normalwert in Prozent) • Pulmonale Exazerbationen • Ernährungsparameter (Körpergewicht, BMI und assoziierte z-Scores) • Tod oder Transplantation • Hospitalisierung • Besondere Komplikationen (Erkrankung der Nasennebenhöhlen, Pulmonale Komplikationen, Distales intestinales Obstruktionssyndrom, Hepatobiliäre Komplikationen, Pankreatitis, CF-assoziierter Diabetes mellitus) • Ausgewählte pulmonale Mikroorganismen (z. B. P. Aeruginosa, S. aureus)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	Siehe unten.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde kein Fallzahlberechnung durchgeführt. Die angestrebte Fallzahl für die Ivacaftor-Kohorte wurde auf mindestens 100 Patienten festgelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimanalysen:** Es wurden 2 Interimanalysen geplant und durchgeführt. • Interimanalyse 1 (Datum zur Einreichung bei der FDA: 31.12.2017): Analyse der historischen Kohorte sowie Analyse der Baseline-Charakteristika der Ivacaftor-Kohorte (Datenstand bis Ende 2016) • Interimanalyse 2 (Datum zur Einreichung bei der FDA: 31.12.2019): Analyse von Follow-up-Daten aus der Ivacaftor-Kohorte (Datenstand bis Ende 2018)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, daher erfolgte keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, daher erfolgte keine Randomisierung.
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	Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, daher erfolgte keine Randomisierung.
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?	Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, daher erfolgte keine Randomisierung.
11	Verblindung	Siehe unten.
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?	Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, daher erfolgte keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgt anhand von deskriptiven Statistiken.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Daten wurden für 3 Altersgruppen präsentiert: • ≥ 2 bis < 6 Jahre • ≥ 6 bis < 18 Jahre • ≥ 18 Jahre
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
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	a) Es erfolgte keine Randomisierung. Insgesamt wurden 368 Patienten in die Studie eingeschlossen. b) Alle 368 eingeschlossenen Patienten hatten per Einschlusskriterien bereits eine Therapie mit Ivacaftor initiiert. c) Alle 368 eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen der Analysen berücksichtigt.
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	Siehe unten.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Ivacaftor-Kohorte:</u> • Beobachtungsbeginn: 01.01.2015 – 31.12.2016 (bei Therapiebeginn mit Kalydeco) • Es werden Daten von bis zu 36 Monaten vor und nach Therapiebeginn mit Kalydeco berücksichtigt. In die zweite Interimanalyse (aktuellste verfügbare Analyse zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung) gingen Daten bis zum 31.12.2018 ein. <u>Historische Kohorte:</u> • Daten aus einem früheren Zeitraum (2009-2011)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstellung des im vorliegenden Dossier zugrundeliegenden Studienberichts noch laufend. Das geplante Datum zur Fertigstellung der finalen Analysen ist der 31. Dezember 2020.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

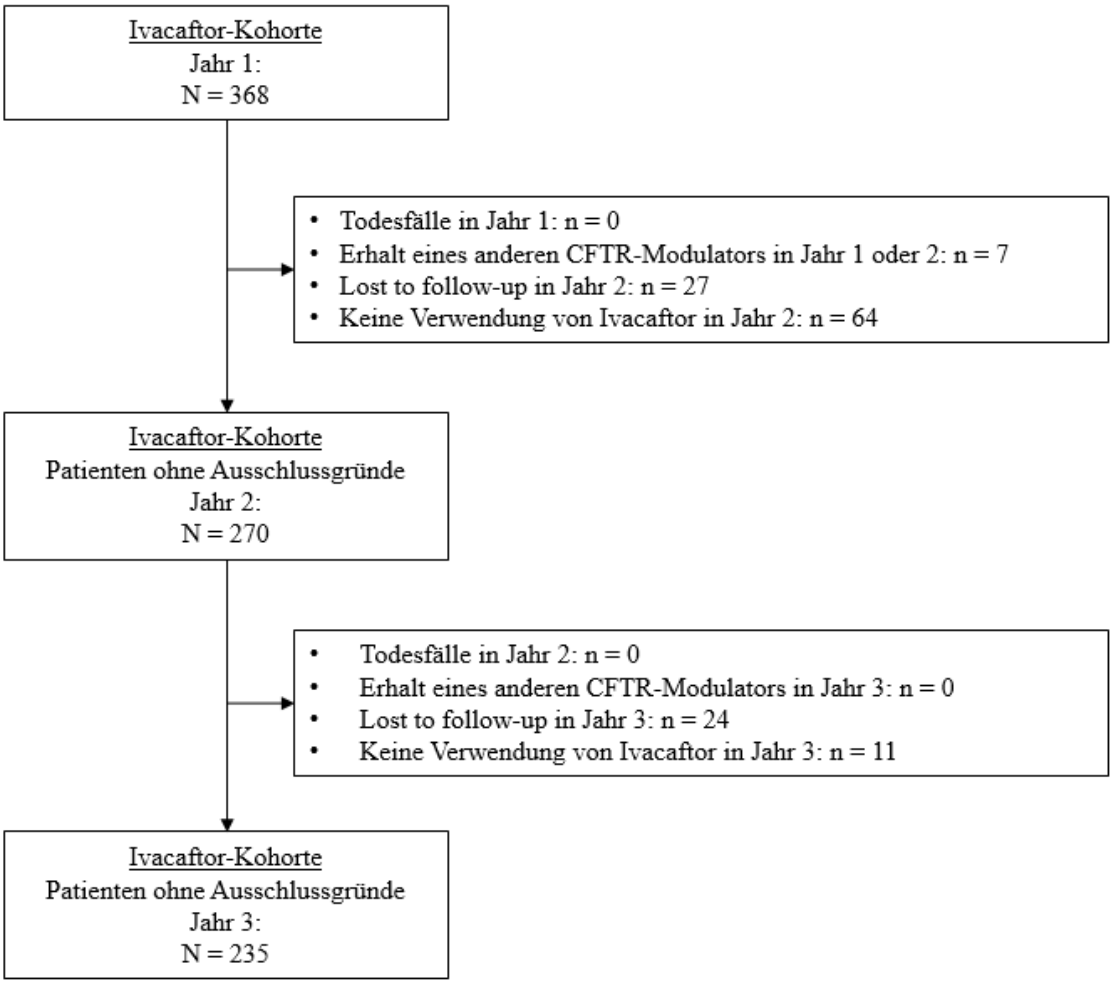


Abbildung 4-38 (Anhang): Patientenfluss in Studie VX15-770-122 (Ivacaftor-Kohorte)

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 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-110

Studie: VX11-770-110

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX11-770-110 [6]	A
Publikation zur Studie VX11-770-110 [104]	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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

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, die Gruppenzuteilung erfolgte durch einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode. Die zugeteilte Behandlungsgruppe 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 wird das Verzerrungspotenzial der Studie VX11-770-110 daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Mortalität: Anzahl Todesfälle über 24 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Dieser Endpunkt wurde 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 diesen Endpunkt liegen keine Aspekte vor, die zu einer potentiellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 24 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) nach 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R 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:

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität 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 über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad 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.

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-770-112

Studie: VX12-770-112

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX12-770-112 [41]	A
Publikation zur Studie VX12-770-112 [104]	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

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie ohne Kontrollarm.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie ohne Kontrollarm.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie ohne Kontrollarm.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B

Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 VX12-770-112 handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne Kontrollarm, die dementsprechend keine Verblindung aufweist. Aufgrund dieses Designs ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Mortalität: Anzahl Todesfälle über 104 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung.

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 104 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 48 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 104 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 104 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 104 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) über 104 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 104 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 48 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik über 104 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

3. 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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene müssen diese Endpunkte als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität über 104 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

3. 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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 104 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) über 104 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad über 104 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 104 Wochen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

3. 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
Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene müssen diese Endpunkte als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-770-122

Studie: VX15-770-122

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienberichte der Studie VX15-770-122 [43, 115]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet. Somit beinhaltet die Studie keine Randomisierung.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet. Somit beinhaltet die Studie keine Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet. Somit beinhaltet die Studie keine Verblindung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A

Bei der Studie VX15-770-122 handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet. Somit beinhaltet die Studie weder eine Randomisierung noch eine Verblindung und ist dementsprechend als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Mortalität: Anzahl Todesfälle über 36 Monate**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet. Daher erfolgte keine Verblindung.

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_{1\%}$) über 36 Monate**
- **Morbidität: Veränderung des BMI z-Scores, des Körpergewicht z-Scores und des Körpergröße z-Scores über 36 Monate**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 36 Monaten**
- **Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 36 Monaten**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit besonderen Komplikationen über 36 Monate**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die anhand von Daten aus dem Versorgungsalltag die klinische Praxis abbildet. Daher erfolgte keine Verblindung.

4. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A

6. 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
Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene müssen diese Endpunkte als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

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.*
  - *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 Patientenanzahlen 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: