

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 C

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im
Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot
bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und
auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	59
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	60
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen – RCT.....	71

4.3.1.3.2	Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 – RCT	78
4.3.1.3.3	Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 – RCT	82
4.3.1.3.4	Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 – RCT.....	86
4.3.1.3.5	Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen – RCT.....	90
4.3.1.3.6	Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen – RCT	94
4.3.1.3.7	Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen – RCT	101
4.3.1.3.8	Mortalität bis Woche 8 – RCT	118
4.3.1.3.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT	120
4.3.1.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT – RCT	122
4.3.1.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 – RCT	126
4.3.1.3.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT	128
4.3.1.3.13	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT	131
4.3.1.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 – RCT	133
4.3.1.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte – RCT	136
4.3.1.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag – RCT	139
4.3.1.3.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose – RCT	142
4.3.1.3.18	Subgruppenanalysen – RCT.....	145
4.3.1.3.18.1	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen – RCT	154
4.3.1.3.18.2	Subgruppenanalysen: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 – RCT..	154
4.3.1.3.18.3	Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 – RCT	154
4.3.1.3.18.4	Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 – RCT	154
4.3.1.3.18.5	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen – RCT.....	154
4.3.1.3.18.6	Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen – RCT	155

4.3.1.3.18.7	Subgruppenanalysen: Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen – RCT	160
4.3.1.3.18.8	Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 8 – RCT	160
4.3.1.3.18.9	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT	161
4.3.1.3.18.10	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT – RCT	162
4.3.1.3.18.11	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 – RCT	162
4.3.1.3.18.12	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT	162
4.3.1.3.18.13	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT	162
4.3.1.3.18.14	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte – RCT	162
4.3.1.3.18.15	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag – RCT	163
4.3.1.3.18.16	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose – RCT	163
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	164
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	165
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	165
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	165
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	165
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	166
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	166
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	168
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	168
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	169
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	170
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	170
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	171

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	172
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	172
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	172
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	173
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	174
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	175
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	175
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	176
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	185
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	185
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	185
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	185
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	186
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	186
4.6	Referenzliste.....	191
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		195
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		199
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		202
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		203
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		209
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		221
Anhang 4-G : Zusatzanalysen der Studie VX18-445-104.....		238

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	18
Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt	20
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	28
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	35
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	67
Tabelle 4-14: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set.....	67
Tabelle 4-15: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set.....	68
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen.....	74
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	76

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8	79
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	81
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8.....	82
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	84
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8.....	86
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	88
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen	90
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	92
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen	95
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	97
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	100
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen	101
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	103
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 8.....	118
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	119
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8.....	120
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	121
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8.....	122
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	124
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8.....	126
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	127
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	128
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	129
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten.....	131

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	132
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8	133
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	134
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte	136
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	137
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag	139
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	140
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	142
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	144
Tabelle 4 -70 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	148

Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX18-445-104	150
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ über 8 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV ₁ % – aus RCT	156
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8; Subgruppen: Alter – aus RCT	161
Tabelle 4-74: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens	164
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	166
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	166
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	167
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	167
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	167
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	170
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	170
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	170
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	173
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	173
Tabelle 4-86: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt	177
Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	185
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX18-445-104	210
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX18-445-104	222

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 2: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf.....	99
Abbildung 3: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf.....	106
Abbildung 4: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R im Studienverlauf	107
Abbildung 5: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf	108
Abbildung 6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R im Studienverlauf	109
Abbildung 7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R im Studienverlauf	110
Abbildung 8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R im Studienverlauf	111
Abbildung 9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf	112
Abbildung 10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf	113
Abbildung 11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf	114
Abbildung 12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf	115
Abbildung 13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf	116
Abbildung 14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV ₁ % < 70 %.....	157
Abbildung 15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV ₁ % ≥ 70 %.....	158
Abbildung 16: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre.....	188
Abbildung 17: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV ₁ %	189
Abbildung 18: Flow-Chart der Studie VX18-445-104	220

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWG	Anwendungsgebiet
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>cystic fibrosis</i>)
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>
CFRT	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELX	Elexacaftor
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVA	Ivacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Tripel-Kombination)
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MF	Minimalfunktion (<i>minimal function</i>)
MMRM	<i>Mixed-Effects Model for Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
OL-FAS	<i>Open Label Full Analysis Set</i>

PE	Pulmonale Exazerbation
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
q12h	alle 12 Stunden
qd	einmal täglich
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEZ	Tezacaftor
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	oberhalb des Normalbereichs (<i>upper limit of normal</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 C des Nutzendossiers.

Die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 C zur besseren Lesbarkeit als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder abgekürzt als IVA/TEZ/ELX bezeichnet; der Kombinationspartner Ivacaftor wird folglich nicht immer ergänzend aufgeführt. In Studienberichten und Zulassungsunterlagen ist oft die Reihenfolge der genannten drei Wirkstoffe verändert. So ist dort überwiegend die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche für dieselbe Tripel-Kombination steht.

Die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX ist zugelassen für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* Gen) aufweisen (1).

Bereits am 21.08.2020 wurde IVA/TEZ/ELX zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Im Rahmen dieser Zulassung wurde am 26.08.2020 ein Nutzendossier beim G-BA eingereicht, welches die beiden vorstehend genannten Anwendungsgebiete (AWG) umfasste (AWG A und B) und in den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18.02.2021 resultierte (2, 3).

Im Zuge der Indikationserweiterung, die am 26.04.2021 erteilt wurde, wird die bisherige Indikation auf alle Patienten ab 12 Jahren erweitert, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1). Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung drei weitere Anwendungsgebiete.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen.

Im vorliegenden **Modul 4 C** wird der Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-

Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Patienten, die auf dem zweiten Allel eine R117H-Mutation tragen, werden ebenfalls mit zum AWG C gezählt. Dies liegt darin begründet, dass die R117H-Mutation sowohl zu den Klasse III (wazu auch die *Gating*-Mutationen gehören) als auch Klasse IV-Mutationen gezählt wird; wobei – nach neueren Erkenntnissen – der *Gating*-Defekt die Funktionalität stärker einschränkt (Reduktion der Öffnungswahrscheinlichkeit um den Faktor 13) als es die Reduktion der Leitfähigkeit verursacht (4). Die Autoren Yu et al. 2016 kommen daher zu dem Schluss, dass eine Einordnung der R117H-Mutation bei den *Gating*-Mutationen der Klasse III sinnvoller wäre, als bei Klasse IV-Mutationen (4). Die Ableitung des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor plus *Best Supportive Care* (BSC) geführt (5).

In **Modul 4 D** wird der Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Restfunktions (RF)-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. In **Modul 4 E** wird der Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder *Gating*-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist.

Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (6). Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt (2, 3).

Patientenpopulation

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen (1).

Im vorliegenden Modul 4 C wird diejenige Teilpopulation der CF-Patienten ab 12 Jahren adressiert, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation sind und eine *Gating*-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Patienten, die auf dem zweiten Allel eine R117H-Mutation tragen, werden ebenfalls mit zum AWG C gezählt. Dies liegt darin begründet, dass die R117H-Mutation sowohl zu den Klasse III (wazu auch die *Gating*-Mutationen gehören) als auch Klasse IV-Mutationen gezählt wird. Bei der R117H-Mutation sind die Ionen-Leitfähigkeit und die Regulation der Aktivierung bei ansonsten normaler Anzahl vorliegenden CFTR-Kanälen reduziert; wobei – nach neueren Erkenntnissen – der *Gating*-Defekt die Funktionalität stärker einschränkt (Reduktion der Öffnungswahrscheinlichkeit um den Faktor 13) als die Reduktion der Leitfähigkeit um ein Viertel (4). Die bisherige separate Betrachtung der R117H-Mutation hatte sich u.a. aus der Chronologie der Zulassungserweiterungen für Ivacaftor ergeben.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie der zusätzlichen Einnahme einer Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 300 mg/100 mg/200 mg (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Ivacaftor gewählt, das in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27. Februar 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5). Der G-BA hatte für Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel entweder eine der Gating-Mutationen oder - für Patienten ab 18 Jahren - die R117H-Mutation tragen IVA als zVT festgelegt (5). Seit dieser G-BA-Beratung hat IVA die Indikationserweiterung für Patienten ab 6 Monaten mit einer R117H-Mutation erhalten. Das Nutzenbewertungsverfahren für IVA für die Altersgruppe der Patienten zwischen 6 Monaten und < 18 Jahren mit dieser Mutation ist bereits abgeschlossen und der G-BA hat IVA einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt (7). Daher geht Vertex - auch ohne erneute Beratung durch den G-BA – davon aus, dass Ivacaftor auch für die Altersgruppe der 12 bis unter 18-jährigen Patienten im Anwendungsgebiet C die zVT ist.

Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten zusätzlich *Best Supportive Care* erhalten (5).

Das Vorhandensein und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ausführlich dargestellt. Unter Einhaltung dieser Anforderung erfolgt die Nutzenbewertung schließlich anhand des Vergleichs „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + BSC“ mit „Ivacaftor + BSC“. Im vorliegenden Modul 4 C wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in beiden Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination – wie bereits ausgeführt – als „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor“ bzw. IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als „IVA“.

Endpunkte

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

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen
- Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 8
- Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) und Responderanalysen über 8 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 8 Wochen:
 - körperliches Wohlbefinden
 - Rollenfunktion
 - Vitalität
 - Gefühlslage
 - soziale Einschränkungen
 - Körperbild
 - Essstörungen
 - Therapiebelastung
 - subjektive Gesundheitseinschätzung
 - Gewichtsprobleme
 - Gastrointestinale Symptome

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 8

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 (ohne pulmonale Exazerbationen)
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Subpopulation einer randomisierten klinischen Studie (RCT) herangezogen (VX18-445-104). Die Studie ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor + BSC.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	jugendliche und erwachsene Patienten \geq 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf dem einen Allel sowie eine Gating-Mutation (einschließlich der R117H-Mutation) auf dem zweiten Allel aufweisen	1	Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose und anderem Genotyp als heterozygot bezüglich der F508del-Mutation und Gating-Mutation auf dem zweiten Allel oder Patienten mit zystischer Fibrose, die < 12 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	einmal täglich Ivacaftor 150 mg / Tezacaftor 100 mg / Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4

Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 8 Wochen	6	kürzer als 8 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der Subpopulation einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX18-445-104). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IVA).

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Das Instrument, das zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (8-11).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX und der zVT aus der dargestellten RCT VX18-445-104 und ist somit vom Evidenzgrad Ib.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt

Endpunkt	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX vs. Ivacaftor
Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen	adj. mittl. Änd.: 5,75 [3,48; 8,02], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidity: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8	RR: 7,20 [0,94; 55,34], p=0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 8	Hedges' g: 0,28 [-0,17; 0,73], p=0,216	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8	Hedges' g: 0,17 [-0,90; 1,25], p=0,732	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen	Hedges' g: -1,57 [-2,05; -1,08], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidity: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen Absolute Veränderung	adj. Mittl. Änd.: 8,86 [3,77; 13,96], p<0,001 FEV ₁ % < 70% adj. Mittl. Änd.: 12,36 [6,01; 18,71], p<0,001 FEV ₁ % ≥ 70% adj. Mittl. Änd.: 5,94 [-2,27; 14,15], p=0,151	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
Responderanalyse (Cutoff: ≥ 4 Punkte)	RR: 1,62 [1,12; 2,34], p=0,011	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Responderanalyse (Cutoff: ≥ 15 Punkte)	RR: 2,10 [0,88; 5,00], p=0,094	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität/Morbidity: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen Körperliches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,49 [0,08; 0,91], p=0,020	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Hedges' g: 0,06 [-0,36; 0,48], p=0,774	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität	Hedges' g: 0,09 [-0,33; 0,51], p=0,667	Zusatznutzen nicht belegt

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

Gefühlslage		Hedges' g: 0,25 [-0,16; 0,66], p=0,233	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,21 [-0,20; 0,62], p=0,312	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: -0,23 [-0,63; 0,18], p=0,274	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		Hedges' g: -0,12 [-0,53; 0,28], p=0,546	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,22 [-0,19; 0,63], p=0,292	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 0,41 [-0,01; 0,84], p=0,057	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: -0,21 [-0,64; 0,21], p=0,319	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,26 [-0,14; 0,67], p=0,202	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 8		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	Alter < 18 Jahre	RR: 1,05 [0,80; 1,38], p=0,728	Zusatznutzen nicht belegt
	Alter ≥ 18 Jahre	RR: 0,45 [0,17; 1,18], p=0,104 RR: 1,19 [0,89; 1,59], p=0,242	- -
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT			
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR: 1,05 [0,54; 2,03], p=0,884	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Cough		RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gastrointestinal disorders		RR: 2,03 [0,67; 6,12], p=0,212	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infections and infestations		RR: 0,57 [0,24; 1,35], p=0,203	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis		RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Investigations		RR: 1,35 [0,41; 4,48], p=0,624	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders		RR: 5,40 [0,68; 43,15], p=0,112	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Nervous system disorders		RR: 0,68 [0,25; 1,80], p=0,431	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Headache		RR: 0,56 [0,20; 1,60], p=0,279	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders		RR: 0,90 [0,28; 2,91], p=0,860	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: General disorders and administration site conditions		RR: 0,13 [0,02; 1,01], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8		RR: 2,70 [0,29; 25,04], p=0,382	Zusatznutzen nicht belegt

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

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	RR: 0,72 [0,21; 2,52], p=0,607	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag	RR: 3,60 [0,42; 31,03], p=0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: infektiöse pulmonale Exazerbation	RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, FEV1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar		

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 4-2 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% über 8 Wochen. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung (über 8 Wochen versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor bezüglich FEV₁% liegt bei 5,75 Prozentpunkten und ist statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) im Vergleich zu Ivacaftor ist vom Patienten unmittelbar wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in der Belastbarkeit und in der Bewältigung seines Alltags. Dieser Effekt wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der fünf geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des FEV₁% wird als gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 10 % zeigen einen deutlich ausgeprägten Effekt (relatives Risiko von 7,2) bezüglich einer Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus der zVT Ivacaftor. Trotz des deutlichen Effekts wird wegen des relativ kleinen Stichprobenumfangs keine Signifikanz erreicht. Deshalb lässt sich aus diesem Ergebnis kein zusätzlicher Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten. Jedoch stützt es das für die absolute Veränderung des FEV₁% erreichte Ergebnis.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag kein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsempunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁%)** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung über 8 Wochen versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor liegen bei ca. -20 mmol/l und sind statistisch signifikant. Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt im Mittel unter Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich unter den diagnostischen Grenzwert für CF von 60 mmol/l. Hedges' g für diesen Effekt beträgt im Mittel -1,57 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Dieser ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der sich folgerichtig in Morbiditätsendpunkten und der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der fünf geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Scores CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor über 8 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 8,9 Scorepunkte vor. Angesichts einer zu Baseline deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine deutliche Verbesserung vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergibt sich von den fünf geprüften Subgruppenfaktoren ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des FEV₁ % bei Baseline. Die Effekte bezüglich einer Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R unterscheiden sich zwischen den Strata, wobei sich für die bei Baseline bereits schwerer in ihrer Lungenfunktion eingeschränkten Patienten (FEV₁% < 70 %) deutlich größere Verbesserungen zeigen (Zunahme im Mittel um 12,36 Punkte), die in dem Stratum auch statistisch signifikant sind. Im alternativen Stratum werden im Mittel ca. 6 Punkte Verbesserung erreicht, die statistisch nicht signifikant sind. Daher liegt ein Nachweis eines Zusatznutzens nur für die zu Baseline bereits schwerer in ihrer Lungenfunktion eingeschränkten Patienten vor.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse der so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 1,62 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Hinsichtlich der Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet C rechtfertigt dieses Ausmaß des unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) häufigeren Response einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität.

Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen relevanten Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.

Die nach den neuen Kriterien in den Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG zusätzlich vorgelegten Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung zeigen ebenfalls einen deutlichen numerischen Vorteil für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor, der jedoch für diesen um den Faktor 3,75 gegenüber der MCID erhöhten Schwellenwert keine statistische Signifikanz erreicht.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine deutliche Verbesserung der Morbidität vor. In der Gesamtschau rechtfertigt das Ergebnis der Responderanalyse, für die keine Hinweise auf Effektmodifikation aufgetreten sind, einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, trotz der dargestellten Unterschiede der absoluten Verbesserungen. Diese gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens rechtfertigt einen **geringen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

Für die Dimension „körperliches Wohlbefinden“ liegt eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität für das Gesamtkollektiv vor. Bei Betrachtung von Hedges' g überschreitet die untere 95%-Konfidenzintervallgrenze dieses Effekts jedoch nicht die erforderliche Relevanzschwelle.

Für die zusätzlichen Responderanalysen (mit einem Schwellenwert von 15 Punkten) für alle nicht-respiratorischen Domänen ergibt sich in der Domäne „Körperbild“ ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Da die stetige Auswertung in dieser Domäne jedoch kein statistisch signifikantes Resultat zeigt, wird daraus nicht das Vorliegen eines geringeren Nutzens abgeleitet. Weiterhin ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor in der

Domäne „Therapiebelastung“. Diese Verbesserung in der Lebensqualität rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R wird ein Zusatznutzen als nicht nachgewiesen angesehen.

Mortalität

Es trat in der hier relevanten Teilpopulation der Studie VX18-445-104 (AWG C) kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich.

Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten beträchtlichen Zusatznutzen werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Zielpopulation der CF-Patienten zeigen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erwies sich insgesamt als sehr gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf Ivacaftor-Niveau (d.h. Ivacaftor + BSC, wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist). Es traten insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen auf – sowohl für unterschiedliche Schweregrade als auch für Detailbetrachtungen auf der Ebene von SOC oder PT.

Hinsichtlich „infektiöser pulmonaler Exazerbationen“, die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt sind, ergab sich ein sehr deutlicher Effekt zu einer geringeren Häufigkeit dieser Exazerbationen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Das relative Risiko beträgt 0,23. Diese für die Krankheitsprogression relevante und für Patienten unmittelbar wahrnehmbare Reduktion von pulmonalen Exazerbationen ist ein deutlicher Ausweis der zusätzlichen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Da die Fallzahl relativ klein ist und die Studiendauer nur 8 Wochen betrug, erreicht diese Reduktion des Risikos für diese Ereignisse keine statistische Signifikanz, weshalb ein Zusatznutzen daraus nicht abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte **Hinweise für einen beträchtlichen**

Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (FEV₁% und Schweißchlorid) **und für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität** (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Ivacaftor (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die **gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet C**.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor vor. Die Häufigkeit infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF wird unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich reduziert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. In der Gesamtschau ist ein **Zusatznutzen** von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt**.

Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet C** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor als **beträchtlich** eingestuft.

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX18-445-104, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Ivacaftor über 8 Wochen untersuchte, konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials herangezogen werden.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Ivacaftor im direkten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** im Vergleich zur zVT niederschlägt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Anwendungsgebiet C auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

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
Jugendliche und Erwachsene mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Gating-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen.	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

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.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 C des Nutzendossiers.

Die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 C zur besseren Lesbarkeit als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder abgekürzt als IVA/TEZ/ELX bezeichnet; der Kombinationspartner Ivacaftor wird folglich nicht immer ergänzend aufgeführt. In Studienberichten und Zulassungsunterlagen ist oft die Reihenfolge der genannten drei Wirkstoffe verändert. So ist dort überwiegend die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche für dieselbe Tripel-Kombination steht.

Die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX ist zugelassen für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* Gen) aufweisen (1).

Bereits am 21.08.2020 wurde IVA/TEZ/ELX zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Im Rahmen dieser Zulassung wurde am 26.08.2020 ein Nutzendossier beim G-BA eingereicht, welches die beiden vorstehend genannten Anwendungsgebiete (AWG) umfasste (AWG A und B) und in den G-BA Beschlüssen vom 18.02.2021 resultierte (2, 3).

Im Zuge der Indikationserweiterung, die am 26.04.2021 erteilt wurde, wird die bisherige Indikation auf alle Patienten ab 12 Jahren erweitert, die mindestens eine F508del-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen (1). Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung drei weitere Anwendungsgebiete.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen.

Im vorliegenden **Modul 4 C** wird der Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im *CFTR*-Gen sind und eine Gating-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Patienten, die auf dem zweiten Allel eine R117H-Mutation tragen, werden ebenfalls mit zum AWG C gezählt. Dies liegt darin begründet, dass die R117H-Mutation sowohl zu den Klasse III (wozu auch die *Gating*-Mutationen gehören) als auch Klasse IV-Mutationen gezählt wird; wobei – nach neueren Erkenntnissen – der Gating-Defekt die Funktionalität stärker einschränkt (Reduktion der Öffnungswahrscheinlichkeit um den Faktor 13) als es die Reduktion der Leitfähigkeit verursacht (4). Die Autoren Yu et al. 2016 kommen daher zu dem Schluss, dass eine Einordnung der R117H-Mutation bei den Gating-Mutationen der Klasse III sinnvoller wäre, als bei Klasse IV-Mutationen (4). Die Ableitung des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor plus *Best Supportive Care* (BSC) geführt (5).

In **Modul 4 D** wird der Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im *CFTR*-Gen sind und eine Restfunktions (RF)-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. In **Modul 4 E** wird der Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im *CFTR*-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist.

Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (6). Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt (2, 3).

Patientenpopulation

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen (1).

Im vorliegenden Modul 4 C wird diejenige Teilpopulation der CF-Patienten ab 12 Jahren adressiert, die heterozygot bzgl. der *F508del*-Mutation sind und eine Gating-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Patienten, die auf dem zweiten Allel eine *R117H*-Mutation tragen, werden ebenfalls mit zum AWG C gezählt. Dies liegt darin begründet, dass die *R117H*-Mutation sowohl zu den Klasse III (wozu auch die *Gating*-Mutationen gehören) als auch Klasse IV-Mutationen gezählt wird. Bei der *R117H*-Mutation sind die Ionen-Leitfähigkeit und die Regulation der Aktivierung bei ansonsten normaler Anzahl vorliegenden *CFTR*-Kanälen reduziert; wobei – nach neueren Erkenntnissen – der Gating-Defekt die Funktionalität stärker einschränkt (Reduktion der Öffnungswahrscheinlichkeit um den Faktor 13) als die Reduktion der Leitfähigkeit um ein Viertel (4). Die bisherige separate Betrachtung der *R117H*-Mutation hatte sich u.a. aus der Chronologie der Zulassungserweiterungen für Ivacaftor ergeben.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie der zusätzlichen Einnahme einer Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 300 mg/100 mg/200 mg (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Ivacaftor gewählt, das in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27. Februar 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5). Der G-BA hatte für Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der *F508del*-Mutation sind und auf dem zweiten Allel entweder eine der *Gating*-Mutationen oder - für Patienten ab 18 Jahren - die *R117H*-Mutation tragen IVA als zVT festgelegt (5). Seit dieser G-BA-Beratung hat IVA die Indikationserweiterung für Patienten ab 6 Monaten mit einer *R117H*-Mutation erhalten. Das Nutzenbewertungsverfahren für IVA für die Altersgruppe der Patienten zwischen 6 Monaten und < 18 Jahren mit dieser Mutation ist bereits abgeschlossen und der G-BA hat IVA einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt (7). Daher geht Vertex - auch ohne erneute Beratung durch den G-BA – davon aus, dass Ivacaftor auch für die Altersgruppe der 12 bis unter 18-jährigen Patienten im Anwendungsgebiet C die zVT ist.

Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten zusätzlich *Best Supportive Care* erhalten (5).

Das Vorhandensein und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ausführlich dargestellt. Unter Einhaltung dieser Anforderung erfolgt die Nutzenbewertung schließlich anhand des Vergleichs „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + BSC“ mit „Ivacaftor + BSC“. Im

vorliegenden Modul 4 C wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in beiden Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination – wie bereits ausgeführt – als „Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor“ bzw. IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als „IVA“.

Endpunkte

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

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen
- Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 8
- Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) und Responderanalysen über 8 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 8 Wochen:
 - körperliches Wohlbefinden
 - Rollenfunktion
 - Vitalität
 - Gefühlslage
 - soziale Einschränkungen
 - Körperbild
 - Essstörungen
 - Therapiebelastung
 - subjektive Gesundheitseinschätzung
 - Gewichtsprobleme
 - Gastrointestinale Symptome

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 8

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 (ohne pulmonale Exazerbationen)
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation

Studientypen

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor + BSC eingeschlossen. Für die Bewertung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse einer Subpopulation dieser RCT dargestellt. Diese Subpopulation umfasst alle Patienten, die den Kriterien der Zielpopulation (F508del/Gating) entsprechen.

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.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird nach Studien gesucht, die die Kriterien erfüllen, die in der nachfolgenden Tabelle definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabelle erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	jugendliche und erwachsene Patienten \geq 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf dem einen Allel sowie eine Gating-Mutation (einschließlich der R117H-Mutation) auf dem zweiten Allel aufweisen	1	Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose und anderem Genotyp als heterozygot bezüglich der F508del-Mutation und Gating-Mutation auf dem zweiten Allel oder Patienten mit zystischer Fibrose, die < 12 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	einmal täglich Ivacaftor 150 mg / Tezacaftor 100 mg / Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 8 Wochen	6	kürzer als 8 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7

Begründung der einzelnen Kriterien:**Patientenpopulation:**

Die Patientenpopulation entspricht einer Teilpopulation der Zielpopulation, d.h. der Population der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels. Die hier in Modul 4 C zu beurteilende Teilpopulation umfasst die Behandlung der zystischen Fibrose bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, sowie eine Gating-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen (inkl. R117H).

Intervention:

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Demnach ist die orale Einnahme von jeweils zwei Tabletten Ivacaftor /Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg einmal täglich (morgens) plus einer Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Ivacaftor herangezogen. Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie folgt der Festlegung in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA, welches am 27. Februar 2020 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5). Der G-BA hatte für Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel entweder eine der Gating-Mutationen oder - für Patienten ab 18 Jahren - die R117H-Mutation tragen IVA als zVT festgelegt (5). Seit dieser G-BA-Beratung hat IVA die Indikationserweiterung für Patienten ab 6 Monaten mit einer R117H-Mutation erhalten. Das Nutzenbewertungsverfahren für IVA für die Altersgruppe der Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit dieser Mutation ist bereits abgeschlossen (7). Vertex geht aufgrund eines ausgesprochenen nichtquantifizierbaren Zusatznutzens davon aus, dass IVA nunmehr für Patienten mit einer R117H-Mutation auch für die hier relevante Altersgruppe ab dem 12. Lebensjahr die zVT darstellt.

Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten generell zusätzlich die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (*Best Supportive Care*, BSC) (5).

Für die Ergebnisdarstellungen in diesem Modul 4 C wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie genannt, d.h. IVA/TEZ/ELX für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + *Best Supportive Care* und IVA für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + *Best Supportive Care*. Dabei wird nicht jedes Mal erwähnt, dass beide Therapien jeweils zusätzlich zur bestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurden.

Endpunkte:

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

Studientyp:

Es wird ausschließlich nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 8 Wochen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet C als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen, da sie in der einzigen randomisierten Studie für das Anwendungsgebiet C als maximale Behandlungsdauer realisiert wurde.

Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern sie zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

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.

Am 21.03.2021 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Hierfür wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter (12) für die Suche nach RCT angewendet.

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

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](http://www.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.

Am 21.03.2021 erfolgte eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet. Diese wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP).

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Im Suchportal der EMA (*Clinical Data*) sowie im AMIS wird gezielt nach zusätzlicher Information in Form von Studienergebnissen gesucht für Studien, die durch die Recherche in den Literaturdatenbanken sowie in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem 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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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 Internetseite des G-BA wurde am 21.03.2021 nach in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation durchsucht.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte wurden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, falls sie als relevant eingestuft wurden. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wurde für die Treffer aus den Studienregistern bzw. der Internetseite des G-BA angewendet. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien 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 Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien erfolgte gemäß den Vorgaben des CONSORT-Statements und ist in Anhang 4-E 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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Charakteristika der Studienpopulation:

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

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter
- *Body Mass Index* (BMI)
- Abstammung (weiß / andere)
- Ethnie (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / andere)
- Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)
- Prozentualer Anteil des FEV₁ am erwarteten Normalwert (FEV₁%)
- Klassifikation des FEV₁% bei Baseline (< 40% vs. ≥ 40% bis < 70% vs. ≥ 70% bis ≤ vs. > 90%)
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Bronchodilatoren in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja / nein)
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja / nein)

Weitere Patientencharakteristika können dem Studienbericht der eingeschlossenen RCT entnommen werden. Dieser umfasst u.a. zusätzliche Parameter der Lungenfunktionsmessung sowie Angaben zur Körperstatur der Patienten.

Des Weiteren werden Angaben zur Begleittherapie vor bzw. während der Studienteilnahme beschrieben; diese umfassen Antibiotika, Physiotherapie sowie inhalative Medikation.

Patientenrelevante Endpunkte:**➤ Morbidität****• Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen**

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA; europäische Zulassungsbehörde) für Arzneimittel bei der CF verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (13). Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4) (14). Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor/Ivacaftor, FEV₁% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (15).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV₁% über 8 Wochen. Des Weiteren werden die Ergebnisse der Responderanalyse für die absolute Veränderung um mind. 10 % (absolute Veränderung um 10 Prozentpunkte des FEV₁ %) zu Woche 8 gegenüber Baseline berichtet.

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der *American Thoracic Society* (16). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Hankinson (17) bzw. Wang (18). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.

• Veränderung des Body Mass Index (BMI) sowie des BMI z-Score zu Woche 8

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie demnach sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Laut der S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose: Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz wird für erwachsenen Frauen mit CF ein BMI-Zielwert von 22 (oder darüber) und für erwachsene Männer mit CF von 23 (oder darüber) empfohlen (19). Ein BMI unter diesen Zielwerten wird als Mangelernährung eingestuft (19).

Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß der aktuellen Richtlinien der EMA (13). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (20). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV₁% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV₁% (20). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor/Ivacaftor, den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (15). Zudem wurde der BMI in früheren G-BA Beschlüssen zu Lumacaftor/Ivacaftor und zu Ivacaftor als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet (8-11, 21-24). Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert.

- **Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen**

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d.h. der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (25). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als normal betrachtet werden (26). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

➤ **Lebensqualität/Morbidität**

- **Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (CFQ-R_{Resp}) über 8 Wochen sowie Responderanalysen**
- **Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen**

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur degenerative physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen (27, 28). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (29, 30). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (31).

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (31, 32). Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus der Erhebung dieser wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln (33). Der Fragebogen CFQ-R ist ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt (34-38). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R (CFQ-R_{Resp}) wird als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinically important difference*, MCID) angegeben (39). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (32, 33, 40, 41).

Zusätzlich wird für die Domäne „Atmungssystem“ eine Responderanalyse für die Differenz von mindestens 15 Punkten dargestellt. Diese Darstellung befindet sich in Einklang mit den seit 05.11.2020 gültigen Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 (42)). Da alle Dimensionen des CFQ-R eine Skalenspannweite von 100 Punkten haben, sind die in (42) geforderten 15 % dieser Skalenspannweite exakt 15 Punkte.

Für alle anderen Domänen des CFQ-R sind ebenfalls Responderanalysen für den Cut-Off von 15 Punkten ergänzend in den Zusatzanalysen enthalten (43) und werden summarisch in die Diskussion des Zusatznutzens einbezogen.

➤ **Mortalität**

- **Mortalität**

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

Des Weiteren dient die Veränderung der Lungenfunktion zusätzlich zu ihrem Beitrag als Parameter für Morbidität auch als Surrogatparameter für die Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4).

➤ **Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit:**

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8**

- **Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 (ohne pulmonale Exazerbationen)**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8:**
 - **Erhöhte Transaminasenwerte**
 - **Hautausschlag**
 - **Infektiöse pulmonale Exazerbation**

Zusätzlich zu den allgemeinen unerwünschten Ereignissen (UE) werden auch für die schweren UE (Grad 3 bzw. 4), für die SUE und für die UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten, Analysen auf SOC- bzw. PT-Ebene gerechnet. Diese werden gemäß den spezifischen Kriterien - wie in Abschnitt 4.3.1.3 vorgegeben – durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen dargestellt. Selbiges gilt auch für die geforderten Auswertungen nach Schweregrad (UE und UE von besonderem Interesse).

Unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Studienauewertung gemäß MedDRA, Version 23.0, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind allgemein definiert als unerwünschte Ereignisse, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

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

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im Studienverlauf bis Woche 8 (plus einer 28-tägigen Safety Follow-Up Periode) aufgetreten sind.

Dargestellte Effektschätzer

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das relative Risiko inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Zudem wird das Odds Ratio sowie die absolute Risikodifferenz (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der relativen Risiken statt. Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse auf SOC- bzw. PT-Ebene wird in diesem Dossier

ausschließlich das relative Risiko angegeben; Odds Ratio und Risikodifferenz sind in den Zusatzanalysen mit aufgeführt.

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

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-Konfidenzintervalle) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche Endpunkte die Ergebnisse anstatt mittels der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (*Effect Size*) dargestellt. Ein Effekt gilt gemäß der IQWiG-Methodik (42) als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (*Mixed Models for Repeated Measurement*, MMRM) ausgewertet. Nach welchen Variablen im Einzelfall adjustiert wird, ist in den jeweiligen Operationalisierungen angegeben. Für kontinuierliche Endpunkte der Lebensqualität wird zusätzlich der grafische Verlauf während der Studiendauer dargestellt.

Für Endpunkte, die über die Zeit mittels *Time-To-Event* Analysen ausgewertet werden, werden als Effektschätzer *Hazard Ratios* mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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

⁵ 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.

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 kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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^{7,5} 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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.18).

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.

Folgende Subgruppen wurden für die eingeschlossene RCT analysiert und die entsprechenden Ergebnisse für alle Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- FEV₁% bei Baseline (< 70 % / ≥ 70%)
- Schweißchlorid-Konzentration während der Run-In Phase (< 30 mmol/l / ≥ 30 mmol/l)
- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „FEV₁% bei Baseline“ und „Alter“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Letzterer spiegelt den Schweregrad der Erkrankung wider. Die Schweißchlorid-Konzentration während der Run-In Phase wird als stratifizierender Faktor für die Randomisierung zusätzlich mit dargestellt. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier generell dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (42) und der aktuell gültigen Modulvorlage für dieses Dossier. Demnach werden Subgruppenanalysen durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. falls bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für unerwünschte Ereignisse, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienebene durchgeführt wurden, d.h. wenn die entsprechenden Kriterien (s.

Abschnitt 4.3.1.3) hierfür greifen und das relative Risiko für die jeweilige SOC- bzw. PT-Kategorie statistisch signifikant ist ($p < 0,05$). Von diesen Subgruppenergebnissen werden schließlich diejenigen pro SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, deren Interaktions-p-Wert $< 0,05$ 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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 wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX18-445-104	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	IVA/TEZ/ELX + BSC, IVA + BSC oder TEZ/IVA + BSC
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, TEZ = Tezacaftor, ELX = Elexacaftor, BSC = Best Supportive Care					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.03.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

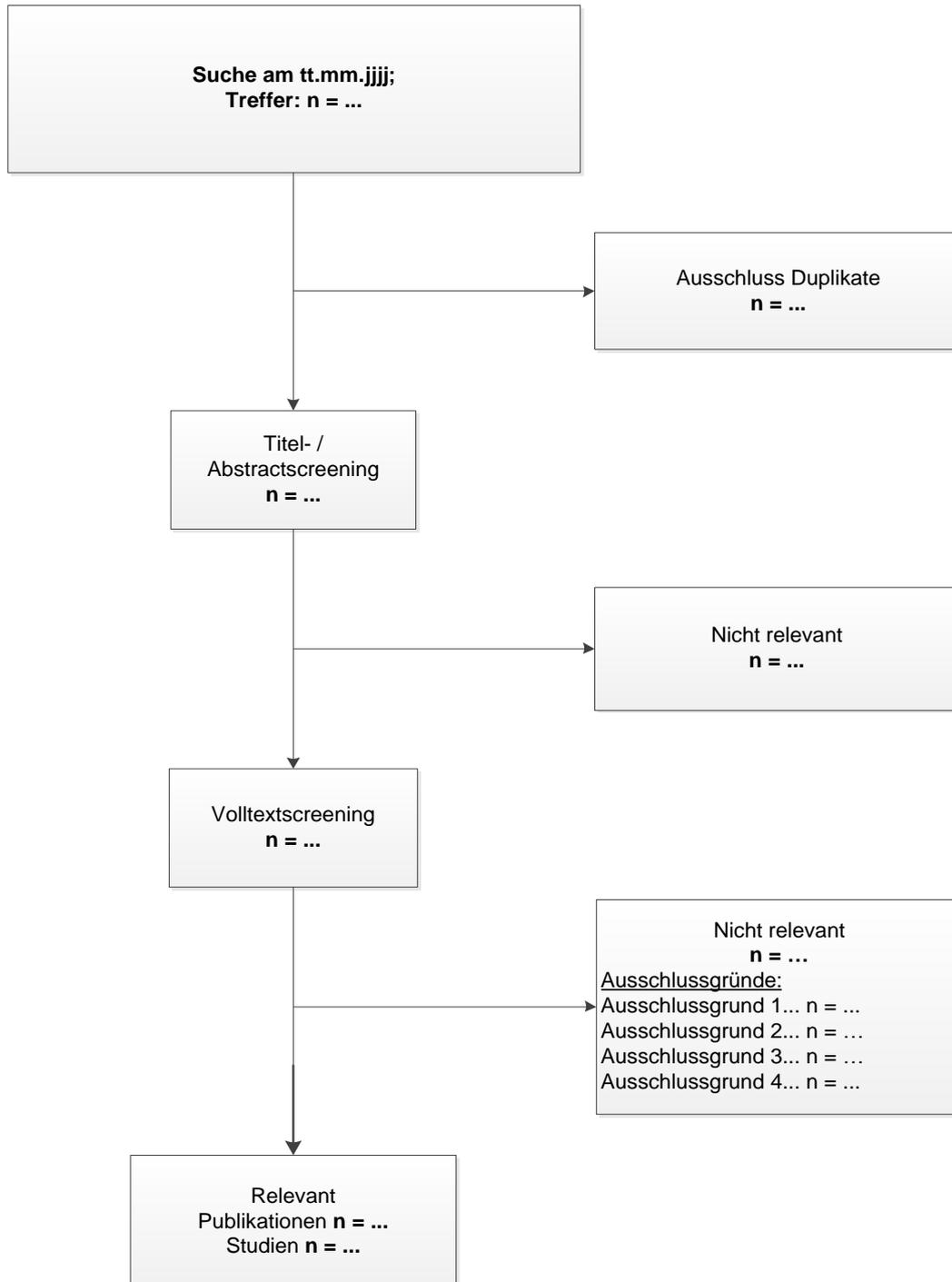
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

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.



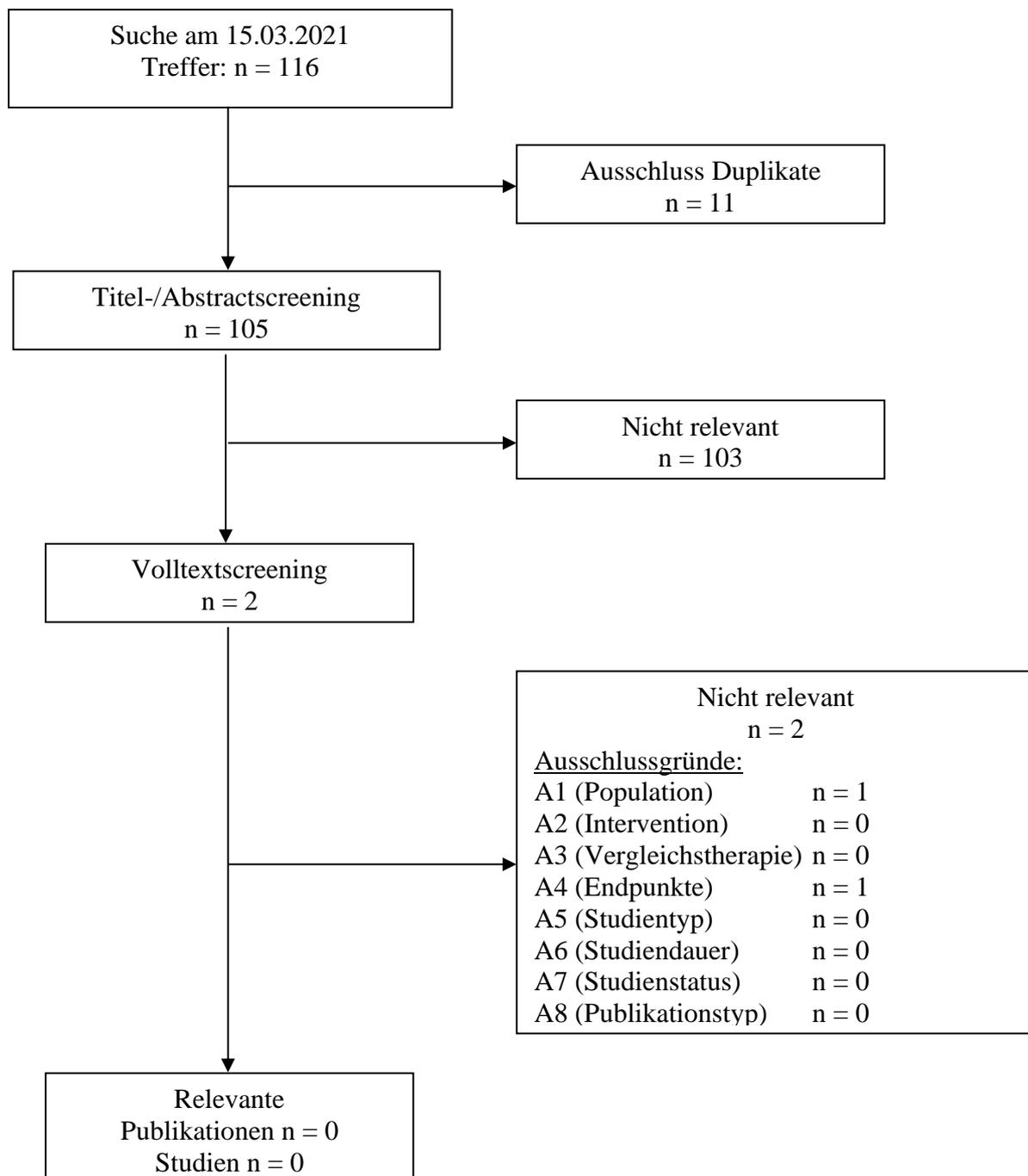


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) 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 4-7: 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)
VX18-445-104	NCT04058353 (44) EudraCT: 2018-002835-76 (45)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.03.2021 wieder.

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 4-5) 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 4-8: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Es konnte keine Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.03.2021 wieder.

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 4.3.1.1.4) 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 4-9: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VX18-445-104	ja	ja	nein	ja (46)	ja (44, 45)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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.

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX18-445-104	RCT, doppelblind, parallel	CF-Patienten ab 12 Jahren, die F508del heterozygot im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel entweder eine Gating-Mutation (einschließlich der R117H-Mutation) oder eine Restfunktions-Mutation aufweisen	IVA/TEZ/ELX (n=133) IVA bzw. TEZ/IVA (n=126)	Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -29) IVA bzw. TEZ/IVA Run-In Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag -1) randomisierte Behandlung: 8 Wochen Safety Follow-Up: 28 Tage	Durchführung in 12 Ländern in USA, Europa und Australien 08/2019 – 06/2020	absolute Änderung des FEV ₁ % über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm; absolute Änderung des Schweißchlorids über 8 Wochen gegenüber Baseline, absolute Änderung des FEV ₁ % über 8 Wochen gegenüber Baseline zwischen beiden Studienarmen, absolute Änderung der CFQ-R Atemwegsdomäne über 8 Wochen gegenüber Baseline, Laborwerte, Vitalzeichen, EKG, Pulsoxymetrie, unerwünschte Ereignisse
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CF = zystische Fibrose, CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, IVA = Ivacaftor, TEZ = Tezacaftor, ELX = Elexacaftor, FEV ₁ % = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised						

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

Studie	IVA/TEZ/ELX + BSC	IVA + BSC	TEZ/IVA + BSC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
VX18-445-104	zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) + entsprechende Placebotabletten (zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i>)	Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden + entsprechende Placebotabletten (zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i>)	eine Tablette der Fixkombination Tezacaftor/Ivacaftor mit je 100 mg/150 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) + entsprechende Placebotabletten (zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i>)	Screeningphase: 28 Tage Run-In Phase mit IVA bzw. TEZ/IVA: 28 Tage Behandlungsdauer: 8 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage während der gesamten Studiendauer: Beibehaltung oder Anpassung der Vortherapie (BSC)
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX + BSC = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA + BSC = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, qd = täglich, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden				

In diesem Modul 4C werden ausschließlich die Ergebnisse der Subpopulation derjenigen Patienten mit Gating-Mutation auf dem zweiten CFTR-Allel dargestellt. Der Kontrollarm umfasst die Gruppe der Patienten, die IVA bekamen.

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

	Studie VX18-445-104^a	
	IVA/TEZ/ELX + BSC N=50	IVA + BSC N=45
Geschlecht, n (%)		
männlich	28 (56,0)	28 (62,2)
weiblich	22 (44,0)	17 (37,8)
Alter bei Baseline, Mittelwert ± SD [Jahre]	33,5 ± 13,8	30,8 ± 11,2
BMI bei Baseline, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	23,7 ± 3,8	22,9 ± 3,4
Abstammung, n (%)		
weiß	48 (96,0)	41 (91,1)
andere	1 (2,0)	4 (8,9)
nicht erfasst	1 (2,0)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	2 (4,4)	1 (2,0)
andere	41 (91,1)	46 (92,0)
nicht erfasst	2 (4,4)	3 (6,0)
Region, n (%)		
Nordamerika	19 (38,0)	20 (44,4)
Europa inkl. Australien	31 (62,0)	25 (55,6)
FEV ₁ % bei Baseline, Mittelwert ± SD [%]	66,0 ± 14,8	68,1 ± 16,6
FEV ₁ % zu Baseline, n (%)		
< 40%	1 (2,0)	0 (0,0)
≥ 40% bis < 70%	27 (54,0)	25 (55,6)
≥ 70% bis ≤ 90%	22 (44,0)	18 (40,0)
> 90%	0 (0,0)	2 (4,4)
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%)		
ja	15 (30,0)	18 (40,0)
nein	35 (70,0)	27 (60,0)
Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie, n (%)		
ja	41 (82,0)	38 (84,4)
nein	9 (18,0)	7 (15,6)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie, n (%)		
ja	20 (40,0)	24 (53,3)

nein	30 (60,0)	21 (46,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infektion in den letzten 2 Jahre vor Screening, n (%)		
ja	25 (50,0)	26 (57,8)
nein	25 (50,0)	19 (42,2)
Quellen: Tabellen 2.4.1.3 und 2.4.1.4 in den Zusatzanalysen		
^a Hier und im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse der Subpopulation derjenigen Patienten dargestellt, die F508del heterozygot sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.		

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.

Die Patienten in den beiden Studienarmen der Subpopulation sind sehr gut vergleichbar bezüglich ihrer Patientencharakteristika sowie Baselinewerte. Der überwiegende Anteil der Patienten war kaukasischer Abstammung (> 90 %). Dies und der Umstand, dass die Studie ausschließlich in Europa, Nordamerika und Australien durchgeführt wurde, gewährleisten die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden sind in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 die Anzahl der jeweiligen Patienten dargestellt, die bereits zu Studienbeginn (Baseline) sowie während des Studienverlaufs begleitend Antibiotika, Physiotherapie und inhalative Medikation erhalten haben.

Tabelle 4-13: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

	Studie VX18-445-104	
	IVA/TEZ/ELX + BSC N=50	IVA + BSC N=45
Antibiotika insgesamt		
laufende Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	26 (52,0)	31 (68,9)
nein	24 (48,0)	14 (31,1)
Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> von allen Patienten:		
ja	30 (60,0)	35 (77,8)
nein	20 (40,0)	10 (22,2)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:		
ja	4 (16,7)	4 (28,6)
i.v. Antibiotika		
laufende i.v. Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	1 (2,0)	0 (0,0)
nein	49 (98,0)	45 (100,0)
i.v. Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> von allen Patienten:		
ja	4 (8,0)	4 (8,9)
nein	46 (92,0)	41 (91,1)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:		
ja	0 (0,0)	1 (7,1)
Quellen: Tabellen 2.1.1.1 und 2.1.1.2 in den Zusatzanalysen		

Tabelle 4-14: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

	Studie VX18-445-104	
	IVA/TEZ/ELX + BSC N=50	IVA + BSC N=45
laufende Physiotherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	25 (50,0)	27 (60,0)
nein	25 (50,0)	18 (40,0)
Patienten, die Physiotherapie <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (5,6)
Quellen: Tabellen 2.1.2.1 und 2.1.2.2 in den Zusatzanalysen		

Tabelle 4-15: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

	Studie VX18-445-104	
	IVA/TEZ/ELX + BSC N=50	IVA + BSC N=45
inhalative Medikation insgesamt		
laufende inhalative Medikation <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	46 (92,0)	41 (91,1)
nein	4 (8,0)	4 (8,9)
Patienten, die inhalative Medikation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	1 (25,0)	0 (0,0)
Mukolytika		
laufende Mukolytika <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	39 (78,0)	38 (84,4)
nein	11 (22,0)	7 (15,6)
Patienten, die Mukolytika <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchodilatoren		
laufende Bronchodilatation <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	42 (84,0)	39 (86,7)
nein	8 (6,0)	6 (13,3)
Patienten, die Bronchodilatation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	1 (12,5)	0 (0,0)
Quellen: Tabellen 2.1.3.1 bis 2.1.3.6 in den Zusatzanalysen		

Die vorstehenden Detaildarstellungen zur bestehenden Therapie zu Studienbeginn (Baseline) und als Begleittherapie im Studienverlauf belegen, dass in der Studie VX18-445-104 Patienten eingeschlossen wurden, die einen hohen Bedarf an den wichtigsten Medikamenten hatten, die wesentliche Bestandteile der *Best Supportive Therapie* (BSC) bei CF sind. Dargestellt wurden Antibiotikagaben (unterschieden nach genereller Antibiotikagabe und i.v. Antibiotika), Anwendungen von Physiotherapie und inhalative Medikamente (unterschieden nach Mukolytika und Bronchodilatoren). Das Ausmaß dieser Vor- und Begleitmedikation kann zur Charakterisierung des Schweregrades dieser Patienten herangezogen werden. Gleichzeitig belegen die Ergebnisse, dass bezüglich dieser Komponenten der zVT, trotz bereits überwiegender Anwendung bei Baseline, im Studienverlauf Anpassungen vorgenommen werden konnten und somit dem individuellen medizinischen Bedarf entsprochen wurde. Damit ist das Vorhandensein von BSC als Bestandteil beider Therapiearme in der Studie VX18-445-104 gut belegt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX18-445-104	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen externen Anbieter vorab mittels eines computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX18-445-104 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Endpunkt	untersucht in Studie VX18-445-104
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen	ja
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8	ja
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8	ja
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen	ja
Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen	ja
Mortalität bis Woche 8	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 (ohne pulmonale Exazerbationen)	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation	ja

4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 4-18: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> bzw. <i>der European Respiratory Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (16). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (17) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (18). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. Die Studienzentren hatten in der Regel nach Screening keinen Zugang zu den spirometrischen Ergebnissen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline über 8 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement): adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Full Analysis Set</i> (FAS), bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [%]	Mittlere Änderung über 8 Wochen Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 8 Wochen Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]				
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	50	66,02±14,77	38	69,67±13,90	6,22±6,90	5,75 [3,48; 8,02]	1,09 [0,63; 1,56]
IVA	45	68,11±16,64	33	66,22±15,72	-0,85±5,34	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.2.1.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

MMRM: adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Die FEV₁%-Werte steigen bis Woche 8 im IVA/TEZ/ELX-Arm um durchschnittlich 6 Prozentpunkte, im IVA-Arm verschlechtern sich die Werte um knapp 1 Prozentpunkt – jeweils im Vergleich zu Baseline. Die adjustierte mittlere Differenz der absoluten Änderungen über 8 Wochen von 5,75 Prozentpunkten ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) zugunsten von IVA/TEZ/ELX.

Angemerkt werden soll an dieser Stelle, dass der höhere Anteil fehlender Messwerte zu Woche 8 den Restriktionen wegen der COVID-19-Pandemie geschuldet ist (Visiten beim Arzt bzw. der Weg dahin waren den CF Patienten für die relevante Zeit sehr erschwert bzw. unmöglich). Durch diese Ursache kann davon ausgegangen werden, dass es sich um ein rein zufälliges Fehlen der Werte handelt. Durch die Modellierung mittels des MMRM wird dies jedoch weitestgehend ausgeglichen, da alle für einen Patienten vorhandenen Messwerte in die Modellierung eingehen.

Ein mittlerer Behandlungseffekt zugunsten von IVA/TEZ/ELX im Vergleich zur zVT IVA von ca. 6 Prozentpunkten im absoluten FEV₁% über die Behandlungsdauer von 8 Wochen stellt ein sehr positives Ergebnis für die Patienten dar, welches auch unmittelbar durch eine Abnahme der Atemnot erfahrbar ist. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (47) wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert, die hier präsentierten Ergebnisse sind daher in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> bzw. <i>der European Respiratory Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (16). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (17) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (18). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. Die Studienzentren hatten in der Regel nach Screening keinen Zugang zu den spirometrischen Ergebnissen.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Responderraten für den Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10% ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV₁% um mindestens 10 Prozentpunkte zu Woche 8 gegenüber Baseline verbessert hat. Als Effektschätzer werden jeweils das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz angeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Full Analysis Set (FAS)</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
VX18-445-104	50	45	8 (16,0)	1 (2,2)	7,20 [0,94; 55,34], p=0,058 8,38 [1,00; 96,92], p=0,0495 13,8% [2,7%; 24,8%], p=0,014
Quelle: Tab. 2.2.1.2 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Responderanalyse bezüglich der absoluten Verbesserung des FEV₁% um mind. 10 Prozentpunkte zeigt einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gegenüber IVA; 16 % der Patienten unter IVA/TEZ/ELX überschreiten eine Verbesserung des FEV₁% um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zu lediglich 2 % der Patienten unter IVA. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3 Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer gemessen. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 8 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Full Analysis Set</i> (FAS), bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [kg/m ²]	Mittlere Änderung zu Woche 8 [kg/m ²] Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 8 Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD [kg/m ²]	N	Mittelwert ± SD [kg/m ²]				
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	50	23,71±3,76	40	24,37±3,94	0,37±0,61	0,16 [-0,10; 0,42]	0,28 [-0,17; 0,73]
IVA	45	22,91±3,39	39	23,15±3,58	0,22±0,60	p=0,214	p=0,216

Quelle: Tabelle 2.2.1.3 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

MMRM: adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Im IVA/TEZ/ELX-Arm steigen die Werte des BMI im Durchschnitt bis Woche 8 um ca. $0,4 \text{ kg/m}^2$ an, im IVA-Arm steigen die mittleren Werte um $0,2 \text{ kg/m}^2$. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei $0,16 \text{ kg/m}^2$. Dieser Effekt ist nicht statistisch signifikant.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 – 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: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer gemessen. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der <i>Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation</i> des <i>National Center for Health Statistics (NCHS)</i> berechnet:</p> <p>http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm.</p> <p>Der BMI z-Score berechnet sich nach folgender Formel:</p> $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$ <p>X ist hierbei der BMI. L, M und S sind der vom <i>Centers of Disease Control and Prevention (CDC)</i> online gestellten Tabelle (s.o.) zu entnehmen.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung.</p> <p>In diesem Abschnitt wird für Patienten ≤ 20 Jahre (zu Baseline) die absolute Veränderung des BMI z-Score von Baseline zu Woche 8 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Full Analysis Set (FAS)</i>, bestehend aus denjenigen Patienten bis 20 Jahre, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 8 Wochen [mmol/l]	Mittlere Änderung über 8 Wochen
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert		Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert	
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	9	-0,08±1,01	6	-0,03±0,95	0,15±0,33	0,05 [-0,24; 0,33]	0,17 [-0,90; 1,25]
IVA	10	-0,13±0,81	9	-0,04±0,78	0,07±0,22	p=0,730	p=0,732
Quelle: Tabelle 2.2.1.4 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: adjustiert für Baseline FEV ₁ % und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.							

Im IVA/TEZ/ELX-Arm steigen die Werte des BMI z-Score im Durchschnitt bis Woche 8 um ca. $0,15 \text{ kg/m}^2$ an, im IVA-Arm steigen die mittleren Werte um $0,07 \text{ kg/m}^2$. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei $0,05 \text{ kg/m}^2$. Dieser Effekt ist nicht statistisch signifikant. Da die Analyse des BMI z-Scores nur für Patienten bis zu einem Alter von maximal 20 Jahren sinnvoll und daher in dieser Operationalisierung dargestellt ist, ist der sehr kleine Stichprobenumfang bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.5 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Zu jedem Studienzeitpunkt erfolgte die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität und Bestätigung der pharmakodynamischen Wirksamkeit einer kausalen CFTR-Modulator-Therapie.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des Schweißchlorids von Baseline über 8 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Full Analysis Set</i> (FAS), bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [mmol/l]	Mittlere Änderung über 8 Wochen [mmol/l] Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 8 Wochen Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]				
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	50	59,85±23,26	35	32,73±23,49	-21,39±22,46	-19,99 [-25,41; -14,57]	-1,57 [-2,05; -1,08]
IVA	45	47,58±19,07	34	52,00±21,87	3,43±13,24	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.2.1.5 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

MMRM: adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Im IVA/TEZ/ELX-Arm sinken die Werte im Durchschnitt bis Woche 8 um ca. 21 mmol/l, im IVA-Arm steigen die Werte leicht um ca. 3 mmol/l an. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei ca. -20 mmol/l. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ($p < 0,001$). Die klinische Relevanz wird anhand Hedges' g eindrücklich belegt. Dies wird auch dadurch illustriert, dass der mittlere Schweißchloridwert der Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm nach 8 Wochen deutlich unter 60 mmol/l liegt und damit nur noch eine intermediäre Erhöhung dieses ursächlich mit der Erkrankung verknüpften Parameters vorliegt. Ein vergleichbarer Effekt tritt unter der zVT IVA nicht auf; die Schweißchloridwerte bleiben hier über die Behandlungsdauer gleich bzw. steigen geringfügig an.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**4.3.1.3.6 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“
des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen – RCT**

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten zu jedem Studienbesuch in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:</p> <p>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und</p> <p>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt. Die Ergebnisse der übrigen Domänen werden im nachfolgenden Abschnitt dargestellt.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>Zusätzlich wird der Verlauf der mittleren Änderungen während der Studiendauer grafisch dargestellt.</p> <p><u>Responderanalyse:</u></p> <p>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (39). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Zusätzlich wird im Einklang mit neuen Anforderungen aus den Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG (42) eine Responderanalyse für die Differenz von mindestens 15 Punkten dargestellt.</p> <p>Als Effektschätzer werden jeweils das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz angegeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Full Analysis Set</i> (FAS), bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

* Diese Domänen sind nur in der CFQ-R Version für Jugendliche und Erwachsene (ab 14 Jahren) enthalten.

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittlerwert ± SD	Mittlere Änderung über 8 Wochen	Mittlere Änderung über 8 Wochen
N	Mittlerwert ± SD	N	Mittlerwert ± SD	Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert		Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert	
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	50	76,33±16,36	49	87,07±12,49	11,00±13,48	8,86 [3,77; 13,96]	0,71 [0,29; 1,13]
IVA	45	75,80±17,56	42	77,78±19,40	2,25±17,10	p<0,001	p=0,001

Quelle: Tabelle 2.2.1.10.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

MMRM: adjustiert für Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell

Die Werte dieser wichtigsten Dimension der patientenberichteten Symptomatik (gemessen mittels des CFQ-R) verbessern sich unter IVA/TEZ/ELX im Mittel um 11 Scorepunkte, während sie sich im IVA-Arm um lediglich 2 Punkte verbessern. Der adjustierte mittlere Behandlungseffekt geschätzt mittels MMRM beträgt 8,9 Punkte zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Diese Verbesserung ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ($p < 0,001$). Die erreichte Verbesserung in der Lebensqualität unter IVA/TEZ/ELX spiegelt die erreichten Verbesserungen der Lungenfunktion wider und ist von einer Größenordnung, dass die Patienten bereits nach 8 Wochen Behandlung nur noch sehr geringe Einschränkungen ihrer Lebensqualität berichten (der maximale Score des CFQ-R beträgt 100 Punkte (bestmögliche Lebensqualität), von denen im Mittel 87 erreicht werden).

Nachfolgende Abbildung zeigt die absoluten Werte im Studienverlauf der Studie VX18-445-104.

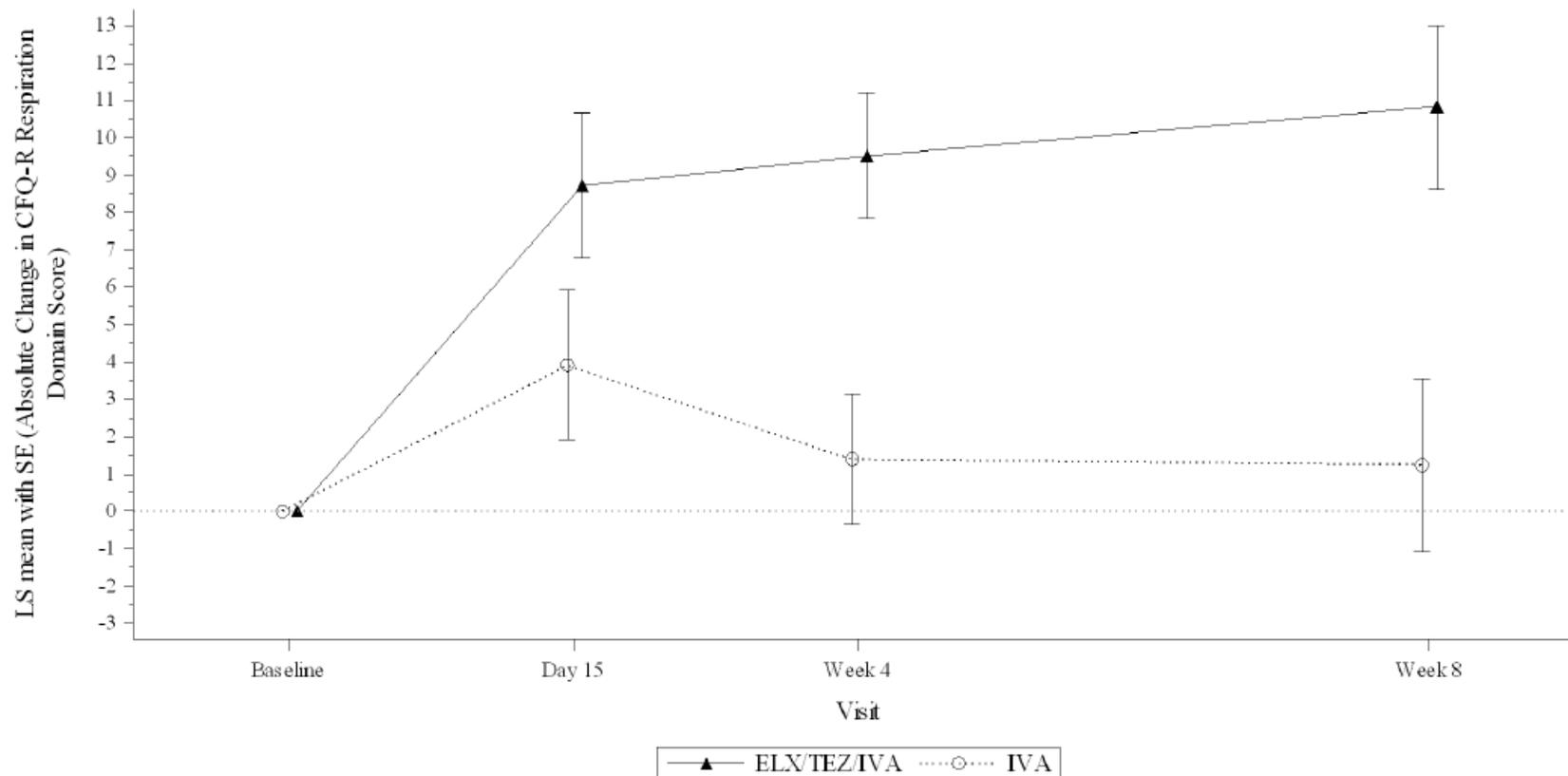


Abbildung 2: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
Cutoff: ≥ 4 Punkte Verbesserung					
VX18-445-104	50	45	36 (72,0)	20 (44,4)	1,62 [1,12; 2,34], p=0,011 3,21 [1,37; 7,54], p=0,007 27,6% [8,4%; 46,7%], p=0,005
Cutoff: ≥ 15 Punkte Verbesserung					
VX18-445-104	50	45	14 (28,0)	6 (13,3)	2,10 [0,88; 5,00], p=0,094 2,53 [0,88; 7,28], p=0,086 14,7% [-1,3%; 30,6%], p=0,071
Quellen: Tabellen 2.2.1.11 und 2.2.1.12 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Responderanalysen (Anteil der Patienten, die sich um mindestens 4 Punkte gegenüber ihrem Baselinewert verbessert haben) bestätigen das Ergebnis der obigen Auswertung der mittleren Veränderung. Die Responderaten sind mit 72 % deutlich höher im IVA/TEZ/ELX-Arm als unter IVA (44 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ($p=0,001$). Damit ist unmittelbar auch die klinische Relevanz dieser Verbesserung der Lebensqualität bezogen auf die Domäne „Atmungssystem“ belegt. Auch bei Anwendung einer Relevanzschwelle von 15 Punkten, d.h. einer um den Faktor 3,75 höheren Relevanzschwelle als der ankerbasiert ermittelten, ergibt sich ein sehr ausgeprägter Vorteil für IVA/TEZ/ELX vs. IVA, der aber nicht statistisch signifikant ist.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.7 Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten zu jedem Studienbesuch in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzt Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:</p> <p>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und</p> <p>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der nicht-respiratorischen Domänen dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt. Die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) sind im vorherigen Abschnitt beschrieben</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Baseline FEV1% und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung\timesStudienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben.</p> <p>Des Weiteren wird der Verlauf der mittleren Änderungen während der Studiendauer grafisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Full Analysis Set</i> (FAS), bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p> <p>In den Zusatzanalysen sind ergänzend Responderanalysen für die Differenz von mindestens 15 Punkten für jede Domäne dargestellt (43).</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalyse 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 8 Wochen	Mittlere Änderung über 8 Wochen
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert
Lebensqualität: körperliches Wohlbefinden							
VX18-445-104						5,33	0,49
IVA/TEZ/ELX	50	81,47±21,25	49	87,27±15,60	6,18±12,81	[0,93; 9,74]	[0,08; 0,91]
IVA	45	79,51±22,28	42	80,52±22,25	1,59±11,37	p=0,018	p=0,020
Lebensqualität: Rollenfunktion							
VX18-445-104						0,88	0,06
IVA/TEZ/ELX	46	88,41±20,60	45	88,33±12,23	0,19±16,71	[-5,20; 6,97]	[-0,36; 0,48]
IVA	42	85,78±14,25	40	85,21±14,31	-0,71±14,15	p=0,774	p=0,774
Lebensqualität: Vitalität							
VX18-445-104						1,12	0,09
IVA/TEZ/ELX	46	67,75±19,29	45	71,11±18,08	3,25±14,16	[-4,04; 6,28]	[-0,33; 0,51]
IVA	42	63,89±19,96	40	66,88±19,66	2,99±16,16	p=0,667	p=0,667
Lebensqualität: Gefühlslage							
VX18-445-104						2,27	0,25
IVA/TEZ/ELX	50	83,15±16,83	49	82,31±15,57	-0,49±9,89	[-1,49; 6,03]	[-0,16; 0,66]
IVA	45	80,24±18,56	42	76,81±20,94	-3,13±12,32	p=0,233	p=0,233
Lebensqualität: soziale Einschränkungen							
VX18-445-104						2,73	0,21
IVA/TEZ/ELX	50	70,06±20,06	49	69,19±19,86	-0,49±14,21	[-2,73; 8,06]	[-0,20; 0,62]
IVA	45	69,03±20,15	42	65,38±23,17	-3,16±17,63	p=0,312	p=0,312
Lebensqualität: Körperbild							

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

VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	50	86,00±21,74	49	87,07±20,71	1,36±8,97	-2,80 [-7,84; 2,25]	-0,23 [-0,63; 0,18]
IVA	45	74,81±25,89	42	76,98±25,31	3,44±15,42	p=0,274	p=0,274
Lebensqualität: Essstörungen							
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	50	93,33±13,84	49	92,97±15,16	-0,23±8,93	-1,19 [-5,09; 2,72]	-0,12 [-0,53; 0,28]
IVA	45	90,62±19,53	42	92,33±17,44	1,85±12,25	p=0,547	p=0,546
Lebensqualität: Therapiebelastung							
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	50	71,33±22,35	49	77,10±16,88	5,90±14,00	2,33 [-2,04; 6,69]	0,22 [-0,19; 0,63]
IVA	45	68,40±19,53	42	70,90±21,94	2,12±9,26	p=0,292	p=0,292
Lebensqualität: subjektive Gesundheitseinschätzung							
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	46	71,62±21,60	45	77,04±20,43	5,80±15,53	4,78 [-0,11; 9,68]	0,41 [-0,01; 0,84]
IVA	42	66,14±19,93	40	67,50±23,92	1,71±13,13	p=0,055	p=0,057
Morbidität: Gewichtsprobleme							
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	46	91,30±19,16	45	89,63±21,11	-1,48±12,22	-3,46 [-10,31; 3,40]	-0,21 [-0,64; 0,21]
IVA	42	84,13±28,74	40	88,33±25,65	5,13±23,62	p=0,917	p=0,319
Morbidität: gastrointestinale Symptome							
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	50	85,56±19,34	49	86,85±16,77	1,59±13,98	2,93 [-2,55; 3,68]	0,26 [-0,14; 0,67]
IVA	45	88,15±12,17	42	86,51±16,38	-2,38±13,11	p=0,721	p=0,202
Quelle: Tabelle 2.2.1.10.1 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: adjustiert für Baseline FEV ₁ % und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell							

Für acht der elf Domänen ist die Zunahme des mittleren Scores jeweils höher im IVA/TEZ/ELX-Arm als im IVA-Arm. Für die Domäne „körperliches Wohlbefinden“ ist der Unterschied zudem statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Für die drei Domänen „Körperbild“, „Essstörungen“ und „Gewichtsprobleme“ ist die Zunahme unter IVA/TEZ/ELX jeweils geringer als unter IVA. Diese Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant. Eine zusammenfassende Diskussion der zusätzlichen Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung erfolgt im Abschnitt 4.4.2.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die absoluten Werte für die jeweiligen Domänen im Studienverlauf.

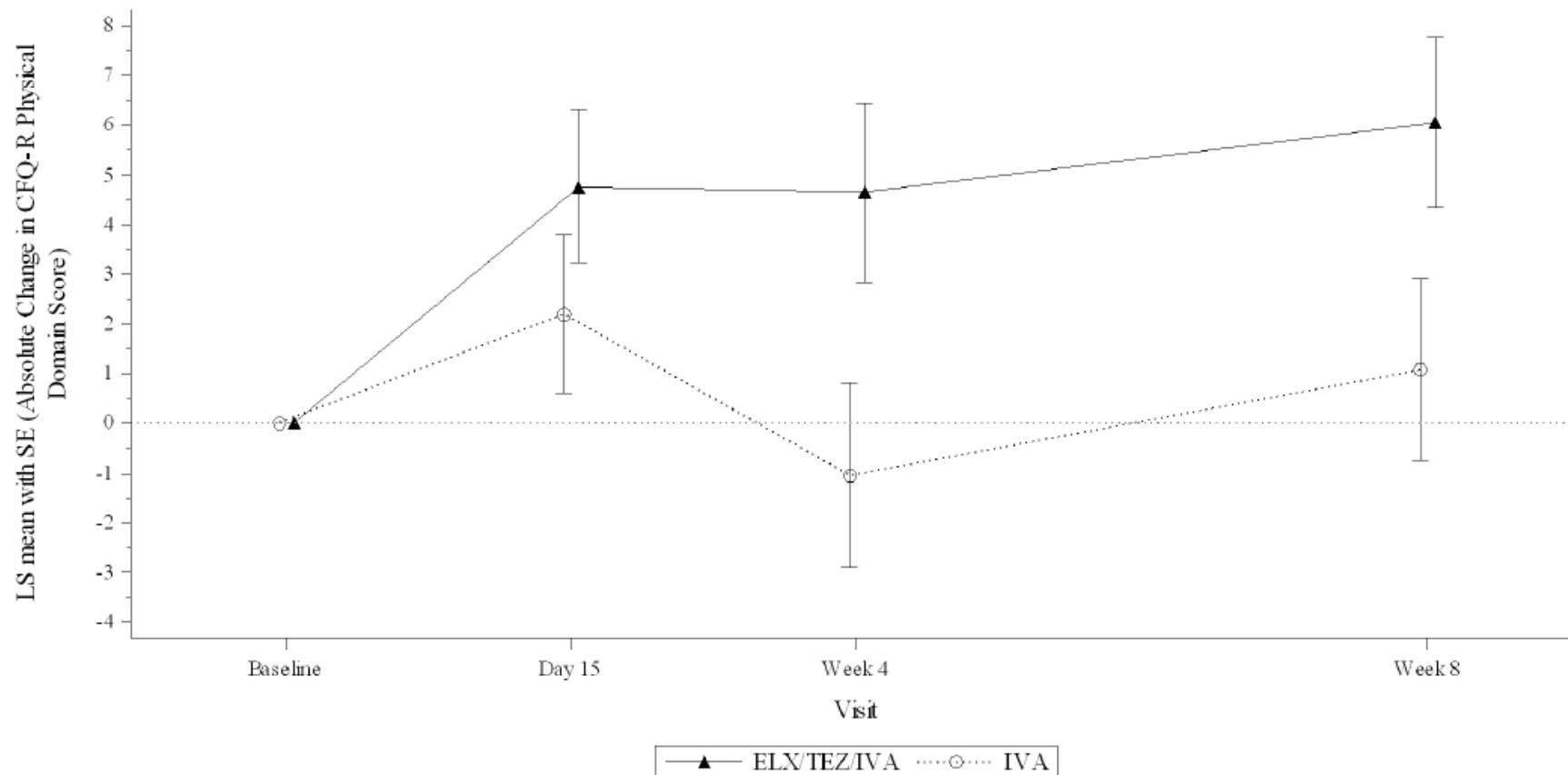


Abbildung 3: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf

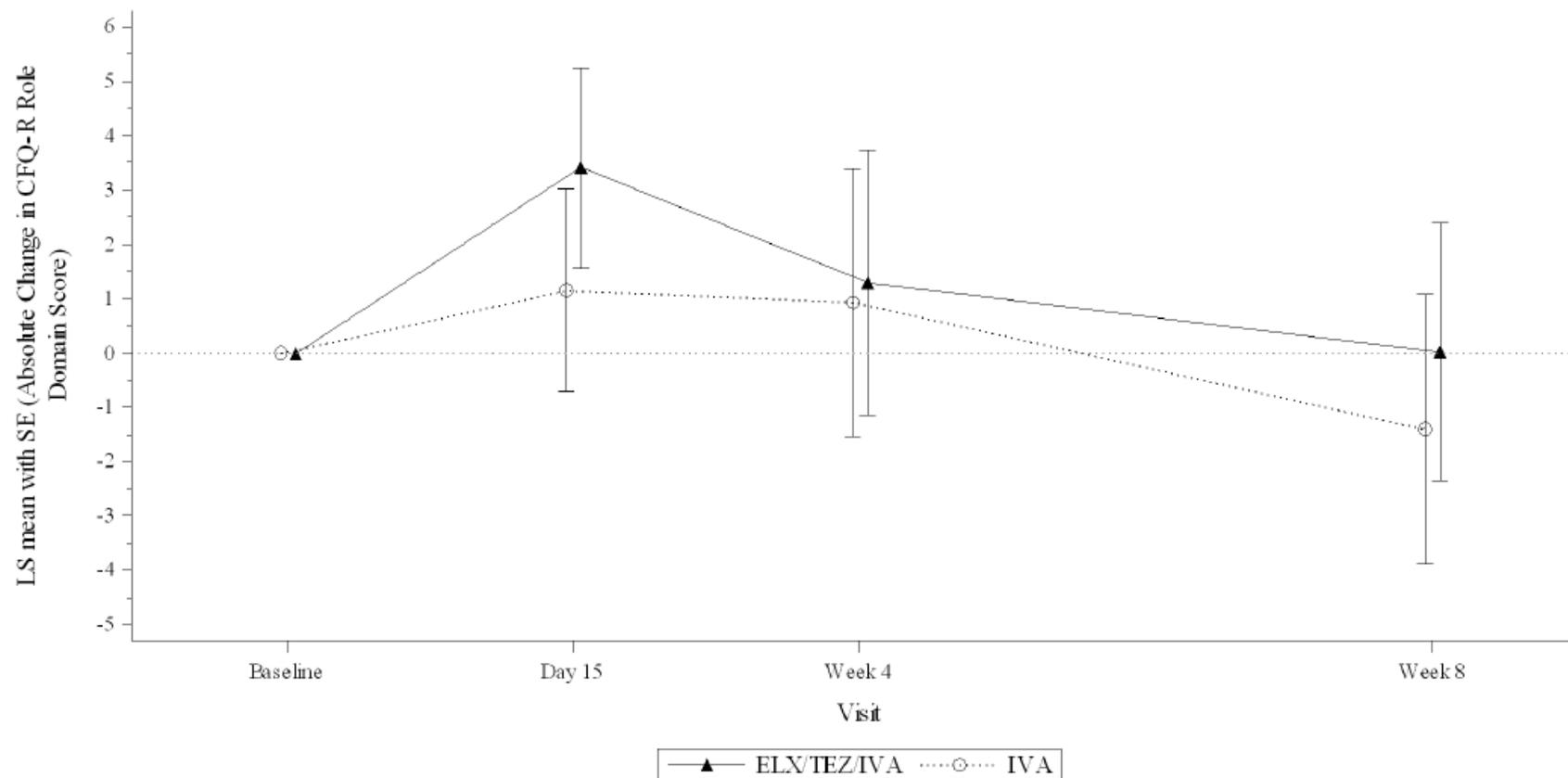


Abbildung 4: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R im Studienverlauf

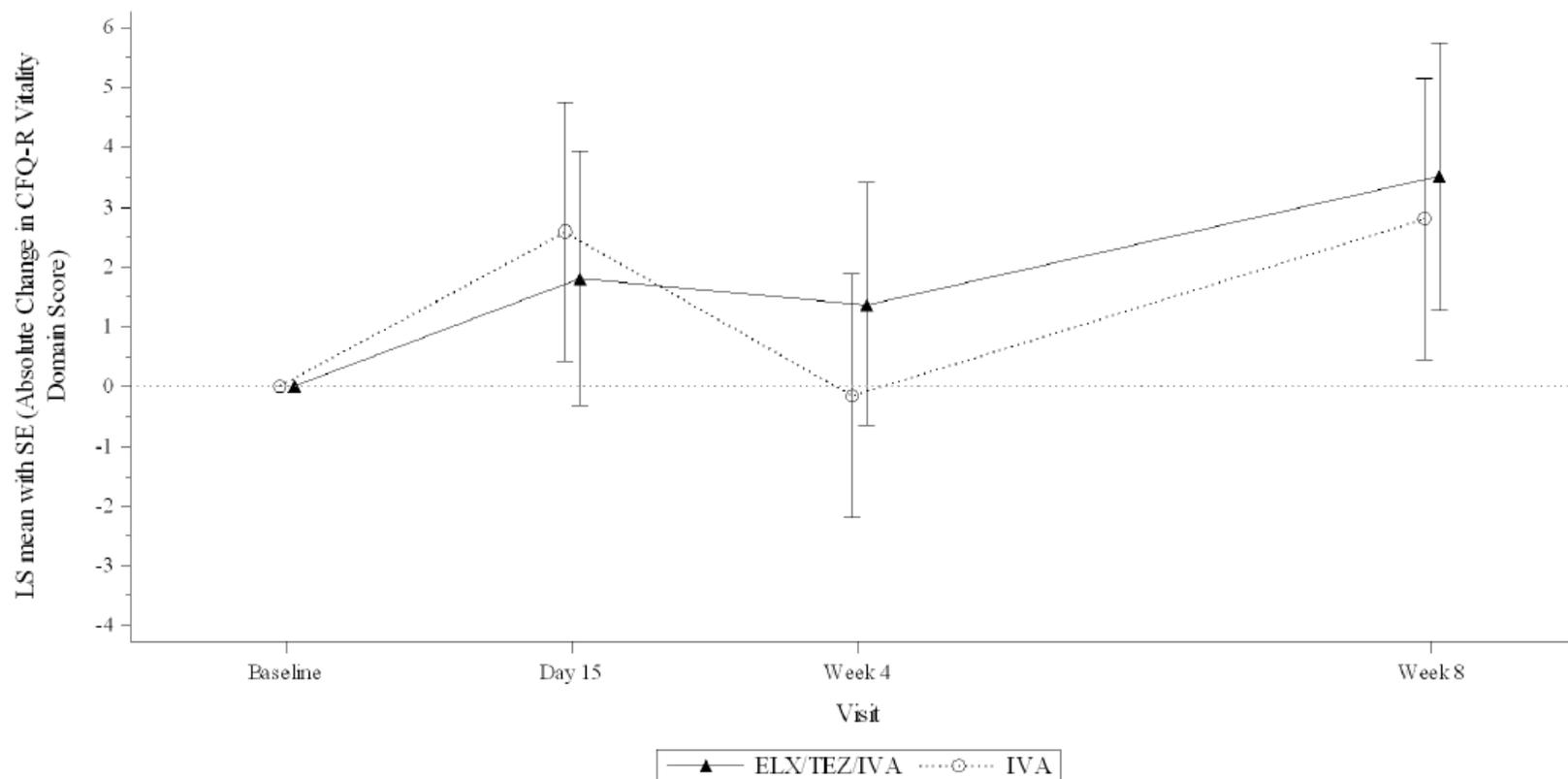


Abbildung 5: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf

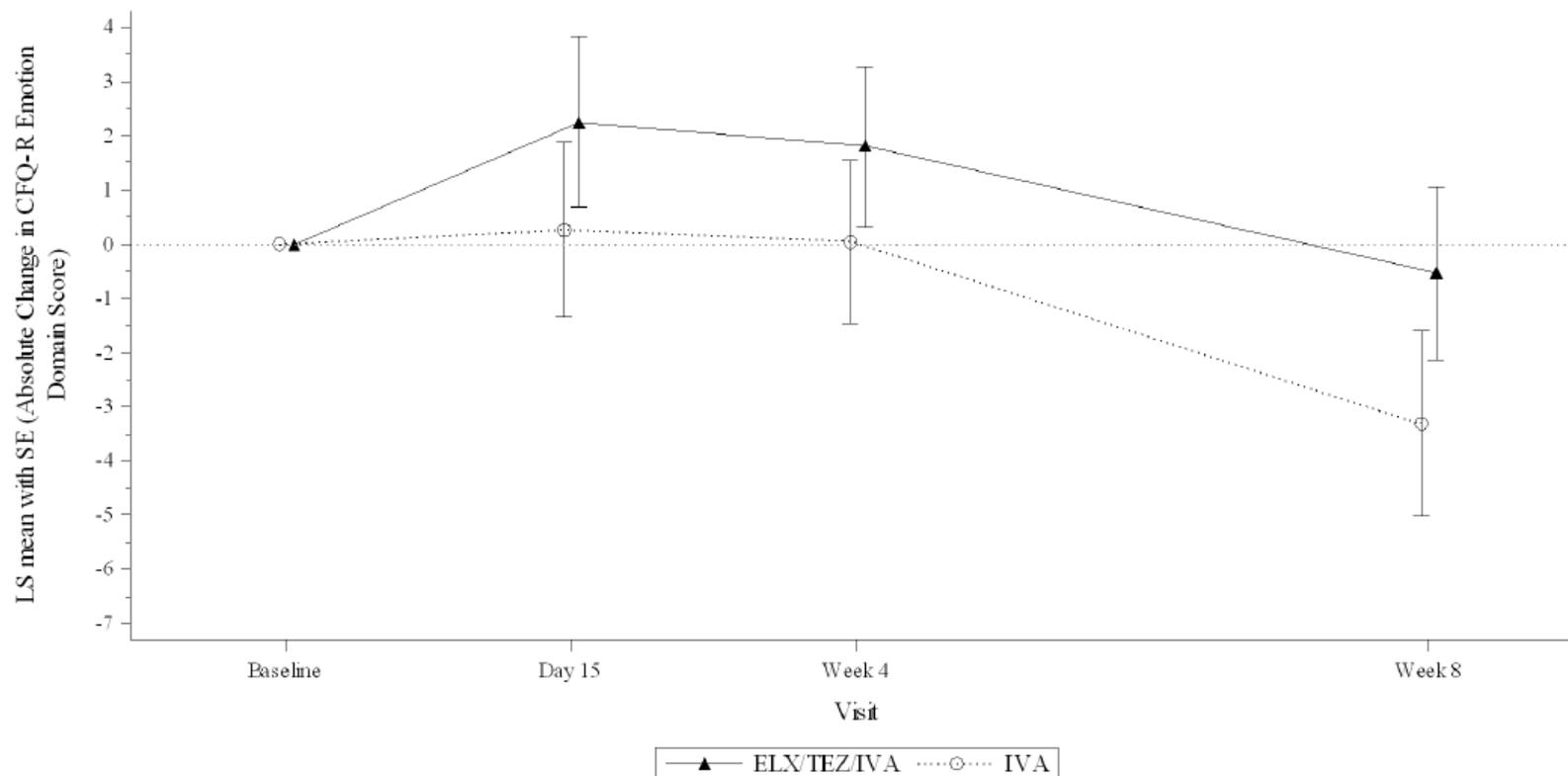


Abbildung 6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R im Studienverlauf

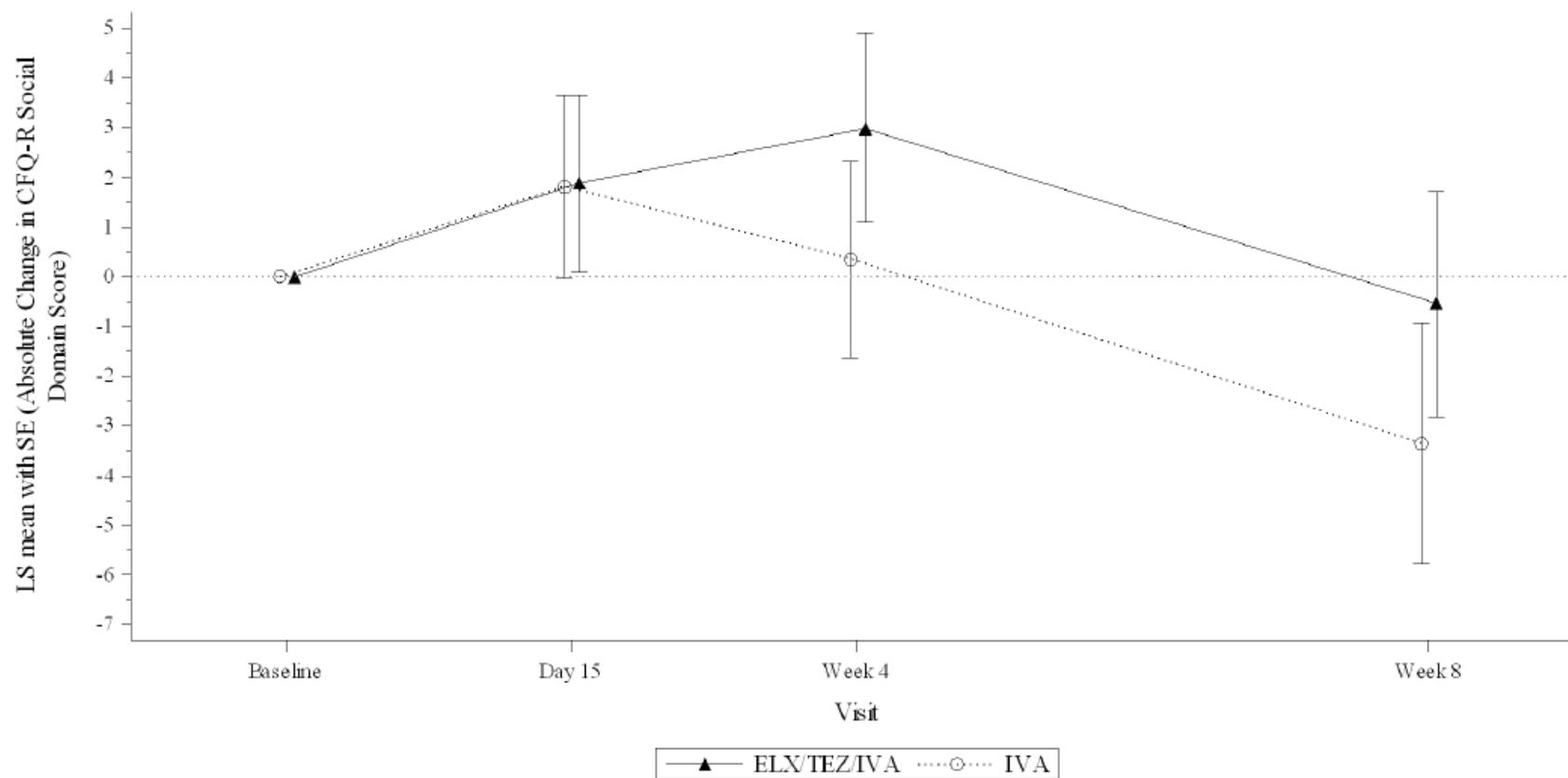


Abbildung 7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R im Studienverlauf

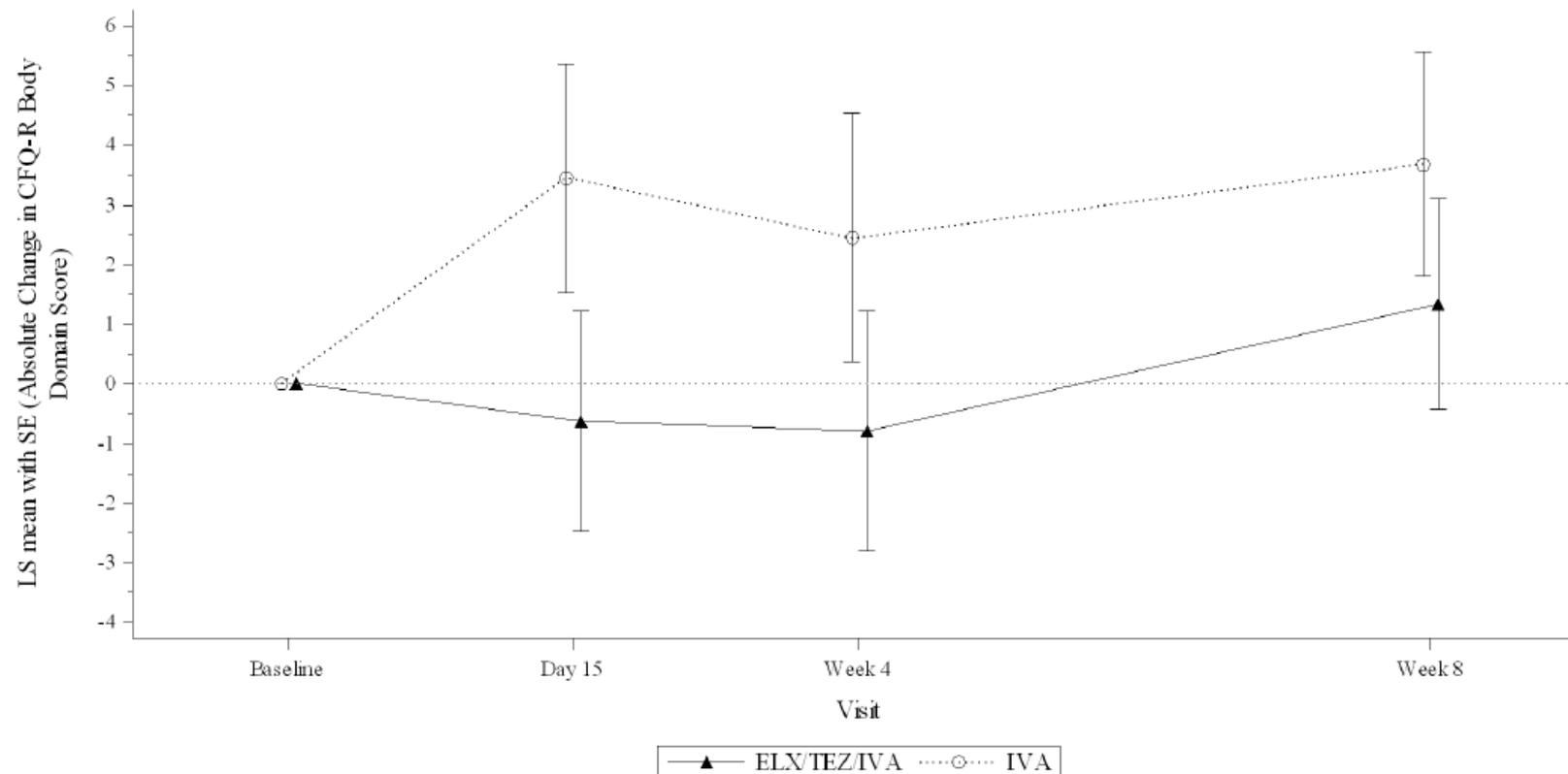


Abbildung 8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R im Studienverlauf

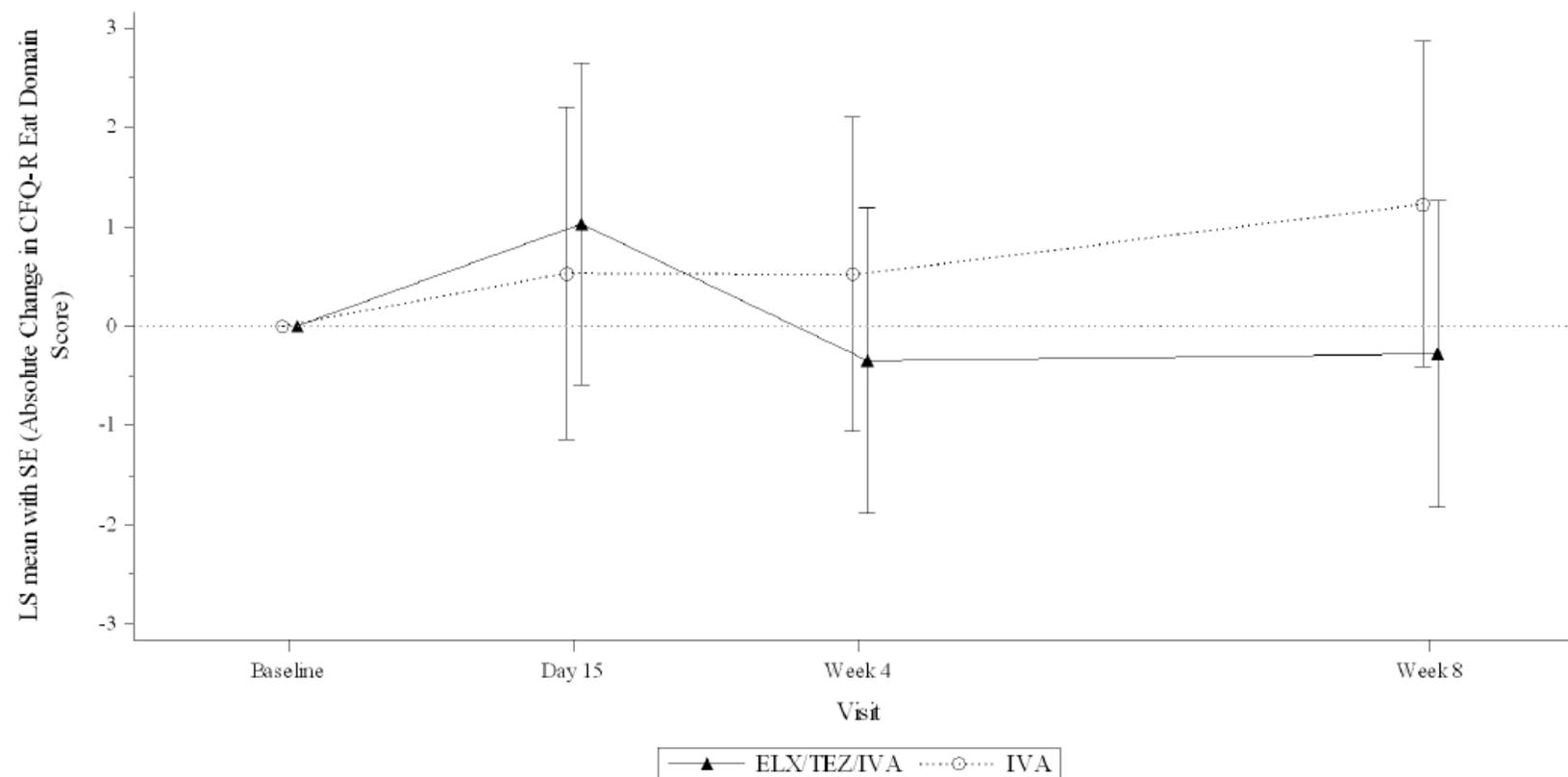


Abbildung 9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf

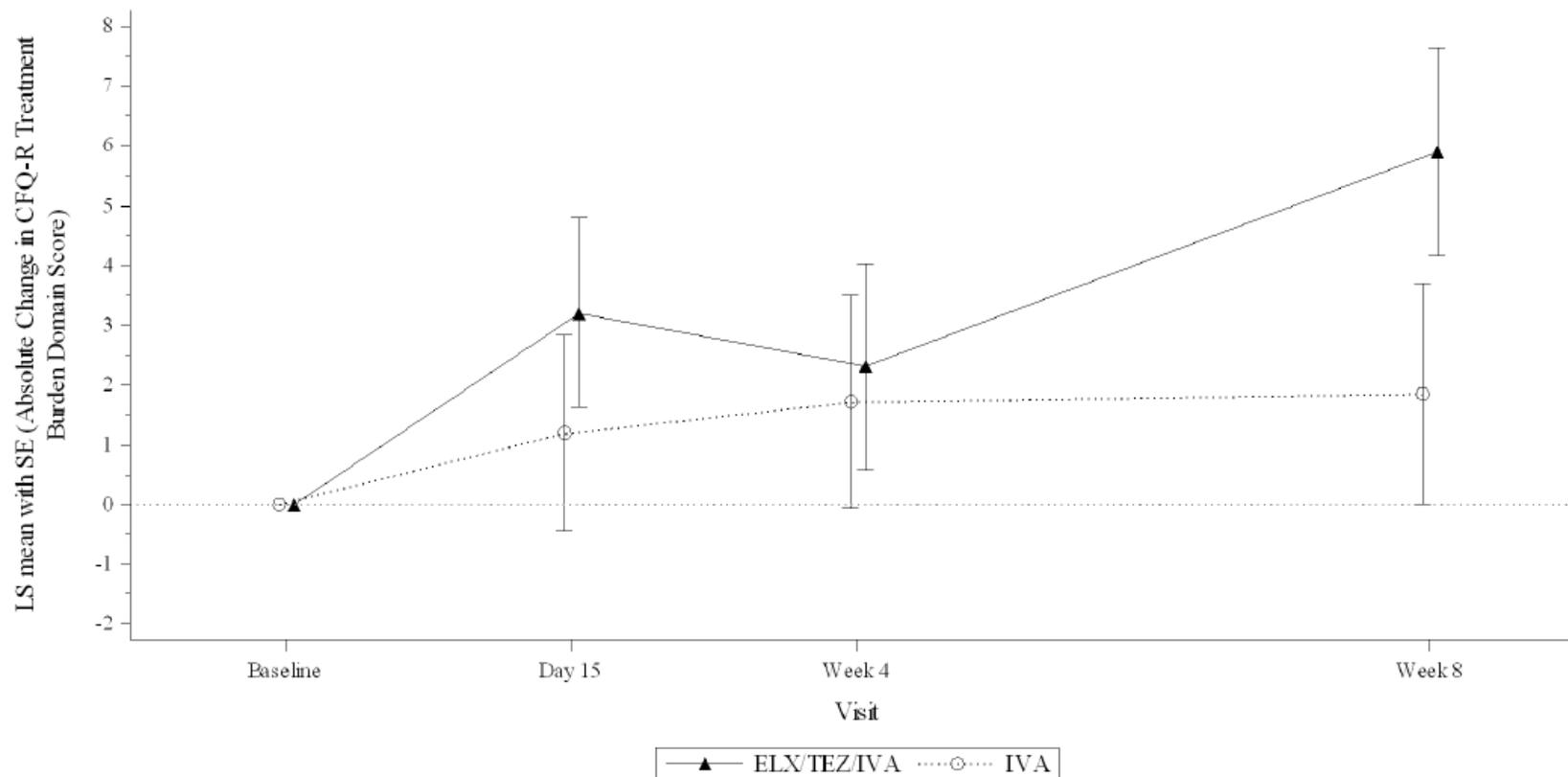


Abbildung 10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf

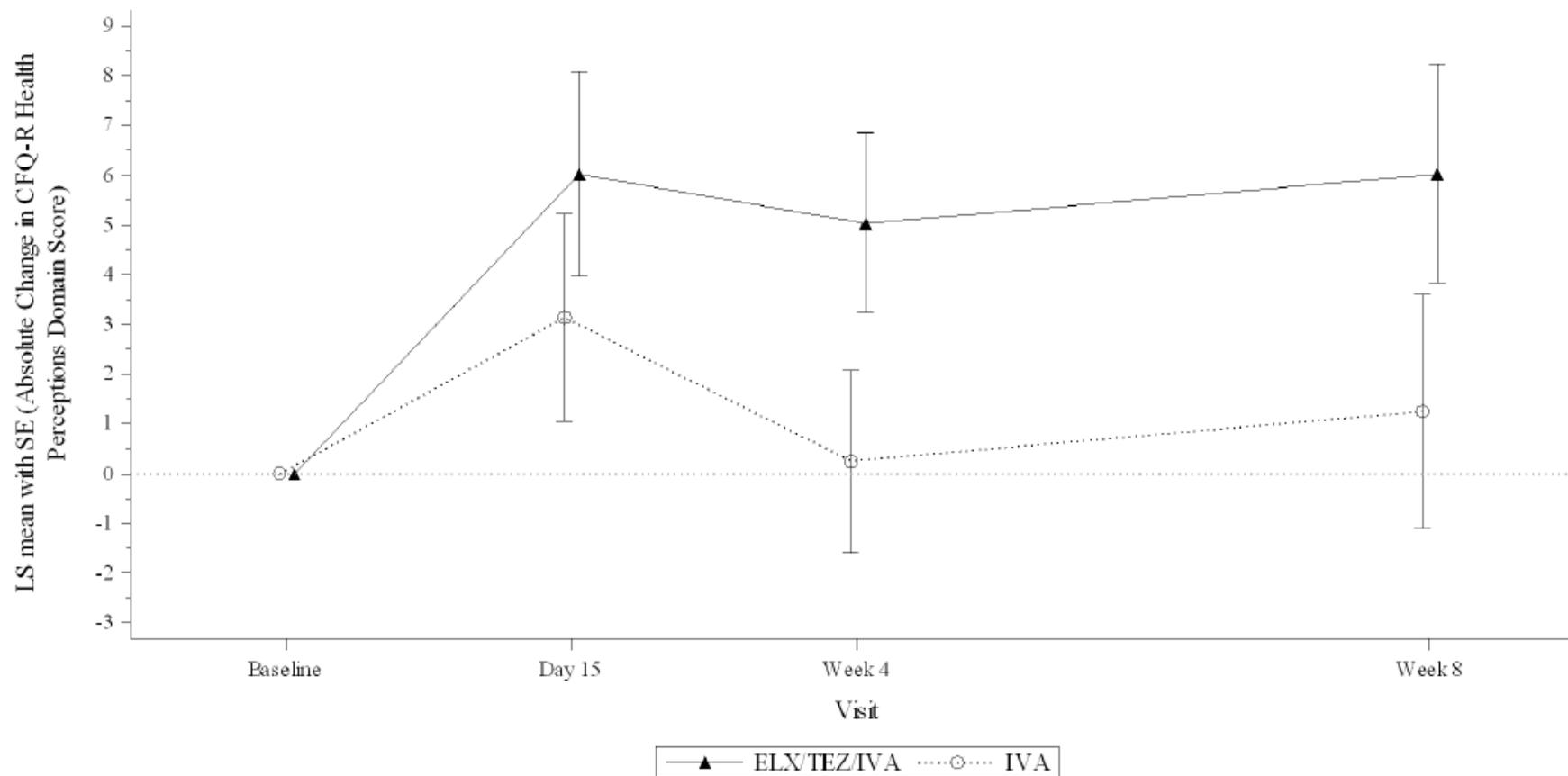


Abbildung 11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf

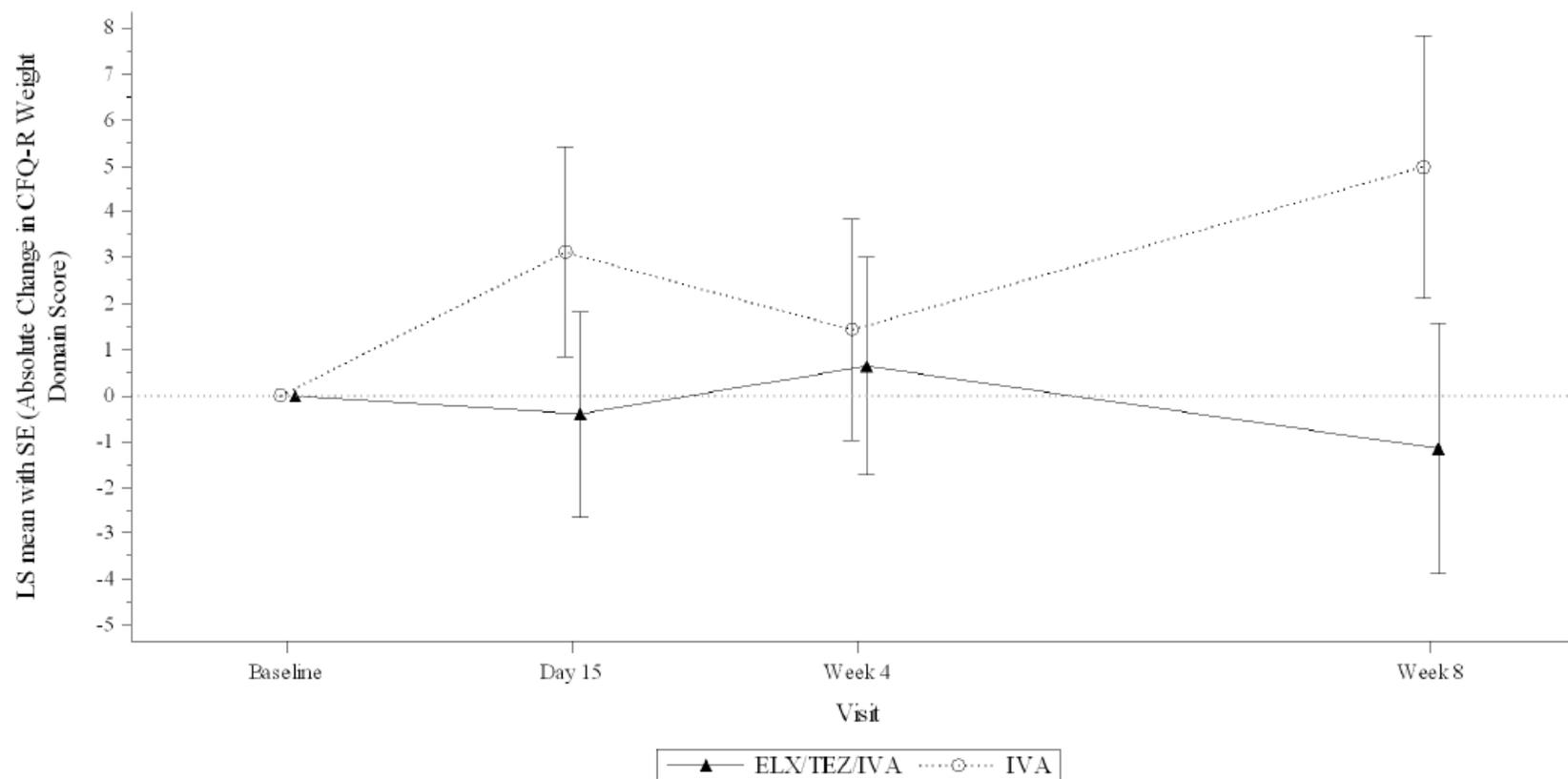


Abbildung 12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf

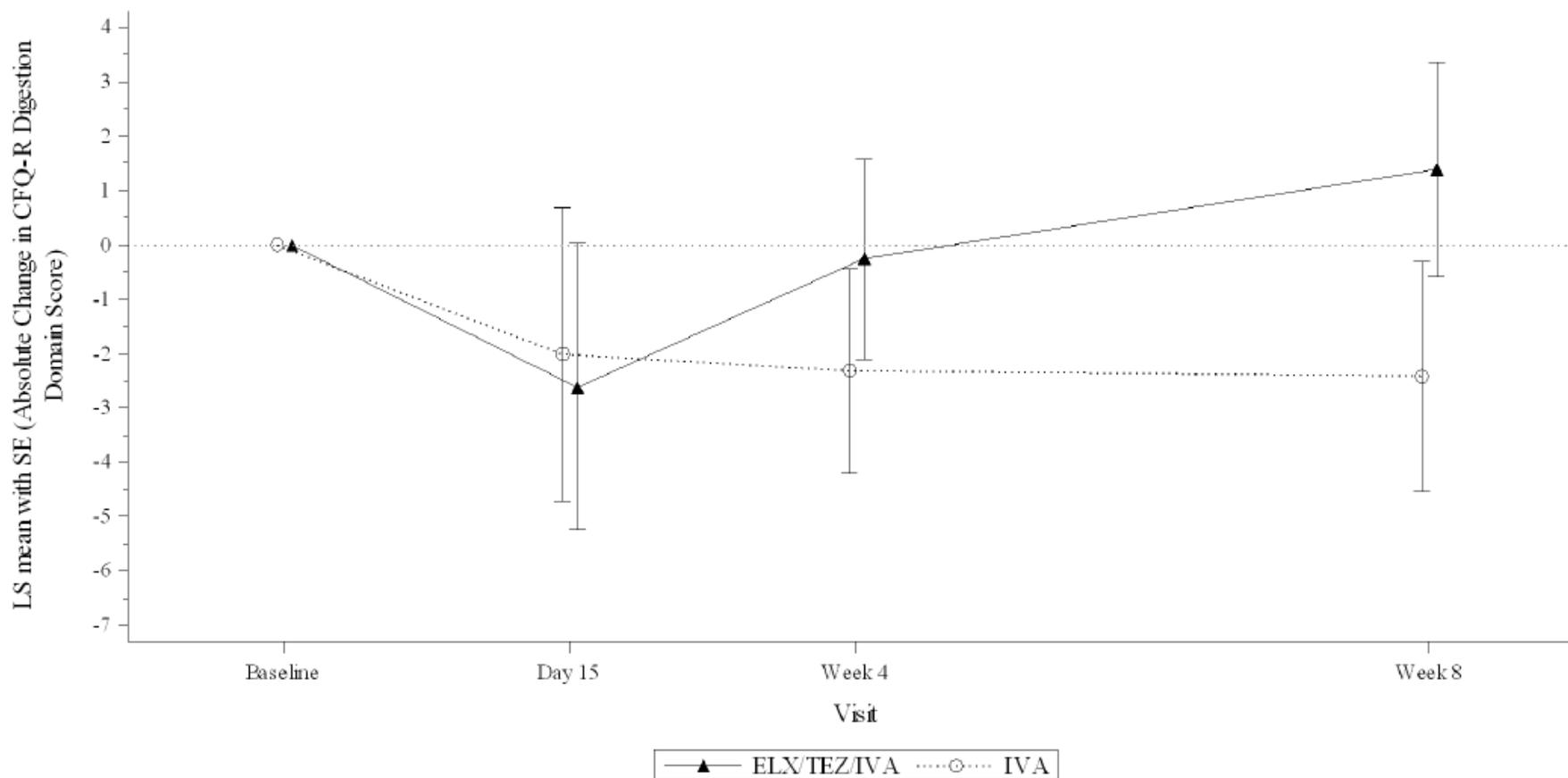


Abbildung 13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.8 Mortalität bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i> , bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 8 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität bis Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert	OR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA		
VX18-445-104	50	45	0 (0,0)	0 (0,0)			NA NA NA
Quelle: Tabelle 2.3.1.8 im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar							

Es sind keine Todesfälle während der Studiendurchführung aufgetreten.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde. Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen enthalten. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i> , bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es

liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
VX18-445-104	50	45	35 (70,0)	30 (66,7)	1,05 [0,80; 1,38], p=0,728 1,17 [0,49; 2,77], p=0,727 3,3% [-15,4%; 22,1%], p=0,727
Quelle: Tabelle 2.3.1.1 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Ereignisrate für jedwedes unerwünschtes Ereignis (d.h. unabhängig vom Schweregrad) ist im IVA/TEZ/ELX-Arm mit 70 % um ca. 3 Prozentpunkte höher als unter IVA. Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde. In diesem Abschnitt werden die Anzahlen und Raten sowie die relativen Risiken (inkl. 95%-Konfidenzintervall) der Patienten pro SOC bzw. PT sowie nach Schweregrad dargestellt, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - das Ereignis bei mind. 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER - die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist. <p>Die entsprechenden Odds Ratios und Risikodifferenzen als Effektschätzer sind in den Zusatzanalysen enthalten.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt

erhoben. Der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie VX18-445-104 SOC PT	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)		Relatives Risiko ^a IVA/TEZ/ELX vs. IVA RR [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX N=50	IVA N=45	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders any Cough	14 (28%) 2 (4%)	12 (27%) 8 (18%)	1,05 [0,54; 2,03], p=0,884 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051
Gastrointestinal disorders any	9 (18%)	4 (9%)	2,03 [0,67; 6,12], p=0,212
Infections and infestations any Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis	7 (14%) 2 (4%)	11 (24%) 8 (18%)	0,57 [0,24; 1,35], p=0,203 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051
Investigations any	6 (12%)	4 (9%)	1,35 [0,41; 4,48], p=0,624
Musculoskeletal and connective tissue disorders any	6 (12%)	1 (2%)	5,40 [0,68; 43,15], p=0,112
Nervous system disorders any Headache	6 (12%) 5 (10%)	8 (18%) 8 (18%)	0,68 [0,25; 1,80], p=0,431 0,56 [0,20; 1,60], p=0,279
Skin and subcutaneous tissue disorders any	5 (10%)	5 (11%)	0,90 [0,28; 2,91], p=0,860
General disorders and administration site conditions any	1 (2%)	7 (16%)	0,13 [0,02; 1,01], p=0,051
Quelle: Tabelle 2.3.1.1 in den Zusatzanalysen			
^a Weitere Effektschätzer (Odds Ratio, Risikodifferenz) sind in den Zusatzanalysen enthalten.			
Abkürzungen: SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, N = Anzahl, IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, RR = Relatives Risiko			

Analog zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen liegen auch keine statistisch signifikanten Unterschiede für diese Detailbetrachtung auf SOC- bzw. PT-Ebene zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.</p> <p>Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen zu entnehmen, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - das Ereignis bei mind. 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER - die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist. <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
VX18-445-104	50	45	3 (6,0)	1 (2,2)	2,70 [0,29; 25,04], p=0,382 2,81 [0,28; 28,02], p=0,379 3,8% [-4,1%; 11,6%], p=0,347

Quelle: Tabelle 2.3.1.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Im IVA/TEZ/ELX Arm liegt die Rate mit 6 % um ca. 4 Prozentpunkte höher als unter IVA. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 sind mit drei bzw. einem Patienten je Behandlungsarm sehr selten aufgetreten.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Tod (hier ausgeschlossen) <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen zu entnehmen, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - das Ereignis bei mind. 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER - die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist. <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
VX18-445-104	50	45	4 (8,0)	5 (11,1)	0,72 [0,21; 2,52], p=0,607 0,70 [0,17; 2,77], p=0,607 -3,1% [-15,0%; 5,0%], p=0,607

Quelle: Tabelle 2.3.1.3 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Im IVA/TEZ/ELX Arm liegt die Rate mit 8 % um ca. 3 Prozentpunkte niedriger als unter IVA. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde.</p> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen zu entnehmen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten, 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber

gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
VX18-445-104	50	45	0 (0,0)	2 (4,4)	NA NA -4,4% [-10,5%; 1,6%], p=0,148
Quelle: Tabelle 2.3.1.4 im Studienbericht					
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar					

Es traten bis Woche 8 bei zwei Patienten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch geführt hatten. Beide Patienten waren im IVA-Arm.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, und welches nicht mit dem PT „infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis“ kodiert wurde.</p> <p>In diesem Abschnitt werden Ergebnisse für die folgenden vier Ereigniskategorien berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jedewede unerwünschte Ereignisse (ohne pulmonale Exazerbationen) - Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 (ohne pulmonale Exazerbationen) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne pulmonale Exazerbationen) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (ohne pulmonale Exazerbationen) <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
Jedwede unerwünschte Ereignisse (ohne pulmonale Exazerbationen)					
VX18-445-104	50	45	35 (70,0)	26 (57,8)	1,21 [0,89; 1,65], p=0,223 1,71 [0,73; 3,97], p=0,216 12,2% [-7,0%; 31,5%], p=0,213
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)					
VX18-445-104	50	45	2 (4,0)	1 (2,2)	1,80 [0,17; 19,19], p=0,626 1,83 [0,16; 20,93], p=0,626 1,8% [-5,2%; 8,7%], p=0,615
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne pulmonale Exazerbationen)					
VX18-445-104	50	45	3 (6,0)	1 (2,2)	2,70 [0,29; 25,04], p=0,382 2,81 [0,28; 28,02], p=0,379 3,8% [-4,1%; 11,6%], p=0,347
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (ohne pulmonale Exazerbationen)					
VX18-445-104	50	45	0 (0,0)	1 (2,2)	NA NA -2,2% [-6,5%; 2,1%], p=0,312
Quelle: Tabelle 2.3.1.9 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Zusätzlich zu den zuvor dargestellten Gesamtraten aller unerwünschter Ereignisse (in den jeweiligen Schweregraden) sollten lt. Beratung durch den G-BA die Gesamtraten dieser Kategorien unerwünschter Ereignisse dargestellt werden, ohne dass infektiöse pulmonale

Exazerbationen der CF (als PT in MedDRA vorhanden) berücksichtigt werden. Dies ist darin begründet, dass pulmonale Exazerbationen als im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehende Ereignisse angesehen werden können und entspricht damit den Anforderungen für die Ergebnisdarstellung aus der Vorlage zu Modul 4.

Berücksichtigt man die pulmonalen Exazerbationen in der Auswertung der unerwünschten Ereignisse nicht, reduzieren sich die Raten jeweils nur sehr wenig. Das Verhältnis zwischen den Therapiegruppen bleibt sehr gut vergleichbar zu den zuvor angegebenen Auswertungen, in denen diese Ereignisse, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet worden waren, mit einbezogen wurden. Es treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, das mit einem der folgenden MedDRA <i>Preferred Terms</i> (Version 23.0) kodiert wurde:</p> <p><i>Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Hypertransaminaemia, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased.</i></p> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) ist in den Zusatzanalysen enthalten.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
VX18-445-104	50	45	2 (4,0)	0 (0,0)	NA NA 4,0% [-1,4%; 9,4%], p=0,149

Quelle: Tabelle 2.3.1.5 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

Es wurden lediglich zwei Ereignisse bezüglich dieser unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8 gemeldet. Beide traten unter IVA/TEZ/ELX auf.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA <i>Preferred Term</i> (Version 23.0) kodiert wurde:</p> <p><i>Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash vesicular, Rash pruritic, Rash follicular, Rash pustular, Rash generalized, Nodular rash, Drug eruption, Fixed eruption, Generalised erythema, Urticaria, Urticaria popular, Urticaria vesiculosa, Rash morbilliform, Rash popular, Rash papulosquamous, Rash rubelliform, Rash scarlatiniform, Drug hypersensitivity, Type IV hypersensitivity reaction, Dermatitis, Dermatitis atopic, Epidermolysis, Skin toxicity, Dermatitis allergic, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalized, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Mucocutaneous rash, Acute generalised exanthematous pustulosis, Cutaneous vasculitis, Urticarial vasculitis, Dermatitis bullous, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Epidermal necrosis, Oculomucocutaneous syndrome, Skin exfoliation, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, Perioral dermatitis, Vasculitic rash.</i></p> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) ist in den Zusatzanalysen enthalten.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag enwerte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
VX18-445-104	50	45	4 (8,0)	1 (2,2)	3,60 [0,42; 31,03], p=0,244 3,83 [0,41; 35,38], p=0,238 5,8% [-2,9%; 14,4%], p=0,191

Quelle: Tabelle 2.3.1.6 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Im IVA/TEZ/ELX Arm liegt die Rate mit 8 % um ca. 6 Prozentpunkte höher als unter IVA. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

Studie	Operationalisierung
VX18-445-104	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA <i>Preferred Term</i> (Version 23.0) kodiert wurde:</p> <p><i>infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis.</i></p> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) ist in den Zusatzanalysen enthalten.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf einer Subpopulation des <i>Safety Set</i>, bestehend aus denjenigen Patienten, die heterozygot bzgl. des CFTR-Gens sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation haben.</p>

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose 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
VX18-445-104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX vs. IVA
VX18-445-104	50	45	2 (4,0)	8 (17,8)	0,23 [0,05; 1,005], p=0,051 0,19 [0,04; 0,96], p=0,045 -13,8% [-26,2%;-1,4%], p=0,030

Quelle: Tabelle 2.3.1.7 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Ereignisrate der infektiösen pulmonalen Exazerbationen ist im Vergleichsarm unter IVA mit 17,8 % um ca. 14 Prozentpunkte höher als im IVA/TEZ/ELX-Arm. Dieser beobachtete Unterschied ist angesichts einer Behandlungsdauer von 8 Wochen bereits ein deutlicher Trend und stellt eine sehr wesentliche Verbesserung für die Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm dar. Das relative Risiko ist nicht statistisch signifikant.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.18 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

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.

Folgende Subgruppen wurden für die eingeschlossene RCT analysiert und die entsprechenden Ergebnisse für alle Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- FEV₁% bei Baseline (< 70 % / ≥ 70%)
- Schweißchlorid-Konzentration während der Run-In Phase (< 30 mmol/l / ≥ 30 mmol/l)
- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „FEV₁% bei Baseline“ und „Alter“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Schweißchlorid-Konzentration während der Run-In Phase wird als stratifizierender Faktor für die Randomisierung zusätzlich mit dargestellt. Letzterer spiegelt den Schweregrad der Erkrankung wider. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt generell dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (42) und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier. Demnach werden Subgruppenanalysen durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. falls bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für unerwünschte Ereignisse, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienebene durchgeführt wurden, d.h. wenn die entsprechenden Kriterien (s. Abschnitt 4.3.1.3) hierfür greifen und das relative Risiko für die jeweilige SOC- bzw. PT-Kategorie statistisch signifikant ist ($p < 0,05$). Von diesen Subgruppenergebnissen werden

schließlich diejenigen pro SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, deren Interaktions-p-Wert $< 0,05$ ist.

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

Tabelle 4 -70 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Baseline FEV ₁ %	Schweißchlorid während Run-in	Alter	Geschlecht	Region
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen					
VX18-445-104	●	○	●	●	●
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8					
VX18-445-104	○	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8					
VX18-445-104	○	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen					
VX18-445-104	○	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen					
VX18-445-104	○	○	○	○	○
Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen					
VX18-445-104	○	○	○	○	○
Mortalität bis Woche 8^a					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8					
VX18-445-104	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8^a					

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

VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8^a					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten^a					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 (ohne pulmonale Exazerbationen)					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte^a					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag^a					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose^a					
VX18-445-104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. ^a Subgruppenkriterien für diesen Endpunkt nicht erfüllt weitere Abkürzungen: FEV₁% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term</p>					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-71 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.

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

Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX18-445-104

Endpunkt Studie	Baseline FEV ₁ %	Schweißchlorid während run-in	Alter	Geschlecht	Region
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen					
VX18-445-104	p=0,526	p=0,226	p=0,081	p=0,724	p=0,475
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8					
VX18-445-104	NA	NA	NA	NA	NA
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8					
VX18-445-104	p=0,210	p=0,449	p=0,601	p=0,111	p=0,412
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 8					
VX18-445-104	p=0,502	p=0,056	p=0,905	p=0,359	p=0,256
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen (absolute Änderung)					
VX18-445-104	p=0,048	p=0,331	p=0,727	p=0,065	p=0,197
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 8 (Responderanalyse: Cutoff ≥ 4 Punkte)					
VX18-445-104	p=0,871	p=0,964	p=0,585	p=0,695	p=0,270
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 8 (Responderanalyse: Cutoff ≥ 15 Punkte)					
VX18-445-104	p=0,084	p=0,054	p=0,383	p=0,873	p=0,288
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (körperliches Wohlbefinden)					
VX18-445-104	p=0,281	p=0,446	p=0,672	p=0,780	p=0,259
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (Rollenfunktion)					
VX18-445-104	p=0,320	p=0,597	p=0,511	p=0,422	p=0,780

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

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (Vitalität)					
VX18-445-104	p=0,475	p=0,925	p=0,890	p=0,551	p=0,814
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (Gefühlslage)					
VX18-445-104	p=0,711	p=0,116	p=0,805	p=0,656	p=0,652
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (soziale Einschränkungen)					
VX18-445-104	p=0,926	p=0,406	p=0,984	p=0,237	p=0,150
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (Körperbild)					
VX18-445-104	p=0,165	p=0,730	p=0,691	p=0,304	p=0,744
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (Essstörungen)					
VX18-445-104	p=0,772	p=0,302	p=0,678	p=0,204	p=0,795
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (Therapiebelastung)					
VX18-445-104	p=0,128	p=0,478	p=0,975	p=0,116	p=0,415
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (subjektive Gesundheitseinschätzung)					
VX18-445-104	p=0,139	p=0,457	p=0,633	p=0,196	p=0,426
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (Gewichtsprobleme)					
VX18-445-104	p=0,455	p=0,395	p=0,412	p=0,846	p=0,880
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen (gastrointestinale Symptome)					
VX18-445-104	p=0,640	p=0,704	p=0,801	p=0,066	p=0,409
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8					

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

VX18-445-104	p=0,415	p=0,103	p=0,042	p=0,744	p=0,374
Quelle: Zusatzanalysen Abkürzungen: FEV ₁ % = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term					

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.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen pro Endpunkt dargestellt. Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da es sich ausschließlich um Ergebnisse einer einzelnen RCT handelt.

4.3.1.3.18.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen – RCT

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.18.2 Subgruppenanalysen: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 – RCT

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.18.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8 – RCT

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.18.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8 – RCT

Das Subgruppenkriterium ist für diesen Endpunkt nicht erfüllt. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse in diesem Abschnitt dargestellt.

4.3.1.3.18.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen – RCT

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.18.6 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalysen – RCT

Für die absolute Änderung liegt für den Faktor Baseline FEV₁% ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,048). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ über 8 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV₁% – aus RCT

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 8 Wochen Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 8 Wochen Differenz IVA/TEZ/ELX – IVA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Baseline FEV₁% < 70%							
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	28	71,13±17,05	28	86,51±11,46	15,38±13,26	12,36 [6,01; 18,71]	1,06 [0,48; 1,64]
IVA	25	72,56±19,65	23	75,36±20,37	3,74±15,57	p<0,001	p<0,001
Baseline FEV₁% ≥ 70%							
VX18-445-104							
IVA/TEZ/ELX	22	82,95±13,01	21	87,83±14,01	5,16±11,66	5,94 [-2,27; 14,15]	0,46 [-0,17; 1,08]
IVA	20	79,86±13,99	19	80,70±18,27	0,44±19,07	p=0,151	p=0,151
Quelle: Tabelle 2.2.2.1.2 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: adjustiert für Baseline FEV ₁ % und Baseline Schweißchlorid; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.							

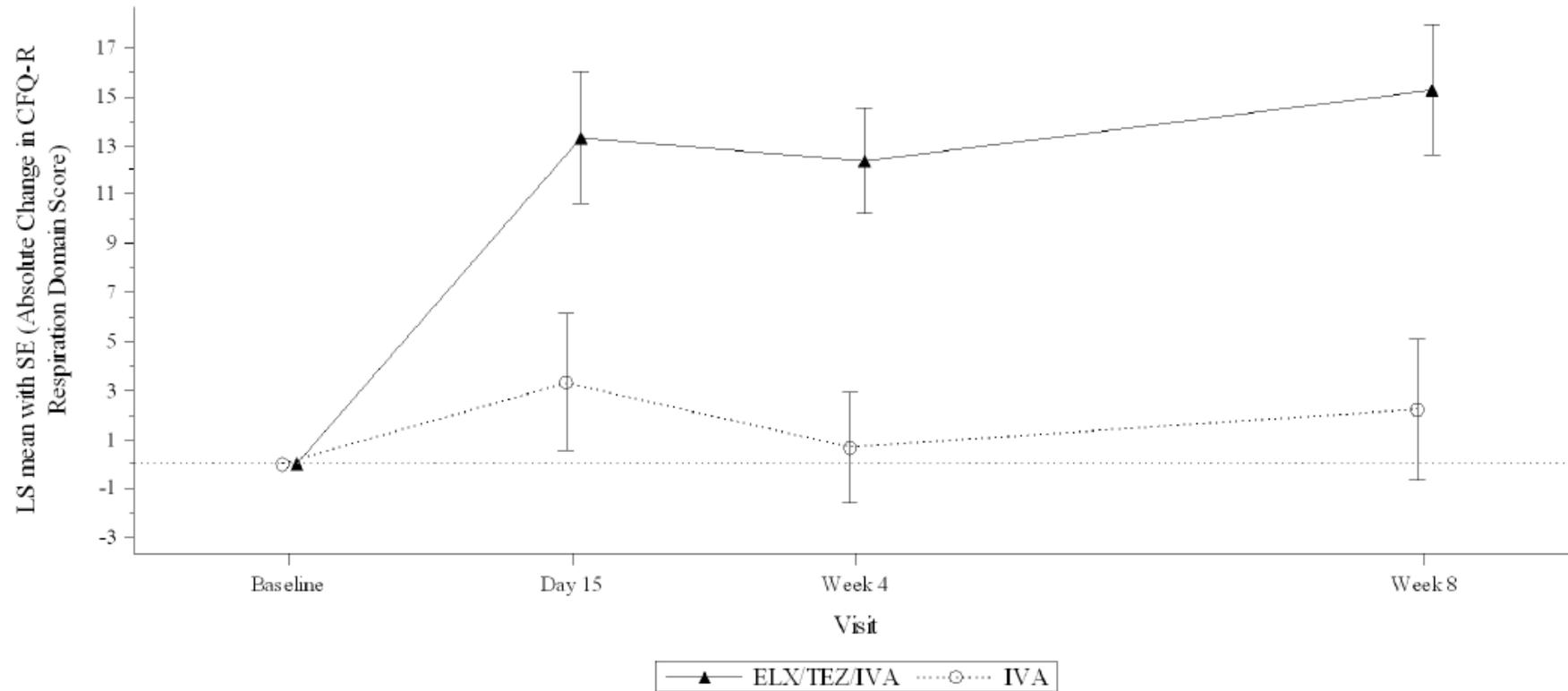


Abbildung 14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV₁% < 70 %

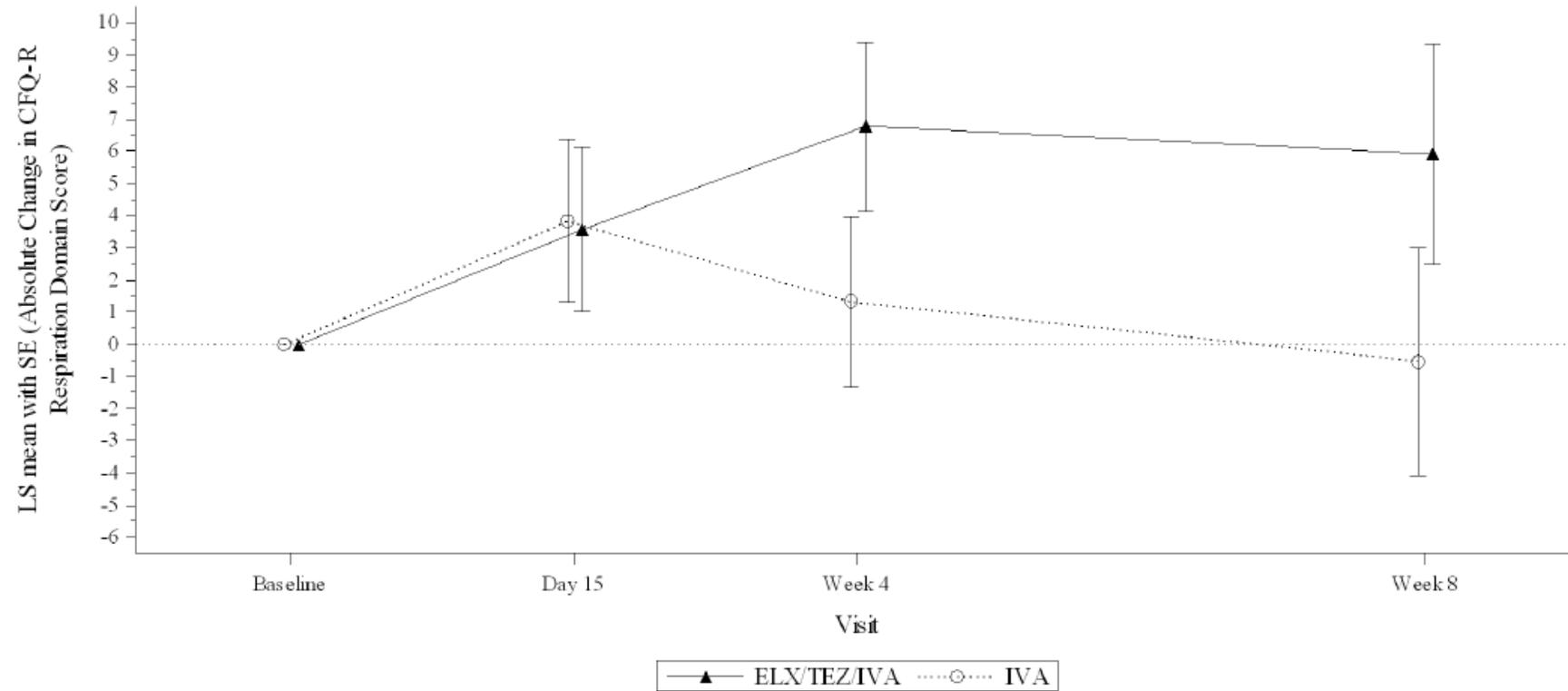


Abbildung 15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV₁ ≥ 70 %

In beiden Subgruppen ist die Zunahme des mittleren Scores jeweils höher im IVA/TEZ/ELX-Arm als im IVA-Arm. Für die Patienten mit niedrigerem Baseline-FEV₁% ist dieser Unterschied deutlicher ausgeprägt und zudem statistisch signifikant ($p < 0,001$). Obwohl also alle Patienten deutlich von der Therapie mit IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu IVA profitieren, ist dieser Unterschied bei den Patienten mit bereits deutlich fortgeschrittenerer Lungenfunktionseinschränkung merklich und statistisch signifikant größer. Diese Patienten haben zu Baseline ein um ca. 11 Punkte niedrigeren Score als die Patienten im alternativen Stratum. Insgesamt ist der erreichte Effekt damit umso höher zu bewerten, da schwerer eingeschränkte Patienten über 8 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zur zVT noch einmal eine deutliche Verbesserung erfahren.

4.3.1.3.18.7 Subgruppenanalysen: Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen – RCT

Für keine der Domänen liegen jeweils Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diese Endpunkte dargestellt.

4.3.1.3.18.8 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 8 – RCT

Aufgrund fehlender Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.18.9 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

Für den Faktor Alter liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,042$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8; Subgruppen: Alter – aus RCT

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert
	IVA/TEZ/ELX	IVA	IVA/TEZ/ELX	IVA	OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
					IVA/TEZ/ELX vs. IVA
Alter < 18 Jahre					
VX18-445-104	8	6	3 (37,5)	5 (83,3)	0,45 [0,17; 1,18], $p=0,104$ 0,12 [0,01; 1,58], $p=0,107$ -45,8% [-90,7%; -1,0%], $p=0,045$
Alter ≥ 18 Jahre					
VX18-445-104	39	42	32 (76,2)	25 (64,1)	1,19 [0,89; 1,59], $p=0,242$ 1,79 [0,68; 4,71], $p=0,236$ 12,1% [-7,7%; 31,9%], $p=0,232$
Quelle: Tabelle 2.3.2.1.2 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

In der Subgruppe der Patienten unter 18 Jahren liegt die Rate derjenigen mit Ereignis um ca. 45 Prozentpunkte höher im IVA-Arm als unter IVA/TEZ/ELX. Durch die geringe Patientenzahl in dieser Subgruppe ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe der Patienten ab 18 Jahren liegt die Rate um ca. 12 Prozentpunkte höher im IVA/TEZ/ELX-Arm. Auch dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Insgesamt ist zwar die Rate unerwünschter Ereignisse im Stratum der Erwachsenen im IVA/TEZ/ELX-Arm deutlich höher, trotzdem kann von gleichgerichteten Ergebnissen ausgegangen werden, da keiner der Unterschiede statistisch signifikant ist und sich daraus keine qualitative Interaktion ableiten lässt.

4.3.1.3.18.10 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT – RCT

Für keine der SOC bzw. PT liegen jeweils Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diese Endpunkte dargestellt.

4.3.1.3.18.11 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8 – RCT

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.18.12 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.18.13 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.18.14 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte – RCT

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.18.15 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag – RCT

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.18.16 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose – RCT

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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 4-74: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienbericht	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX18-445-104	(46)	(44, 45)	nein	Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: (43) Sicherheit/Verträglichkeit: Anhang 4-G

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*

Es wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht.

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 relevant.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-76: 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>
-	-	-	-	-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-78: 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
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
-	-

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 relevant.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.18.

Nicht relevant.

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 relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

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 4-80: 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		
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

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 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

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 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.18.

Nicht relevant.

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 relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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*

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht relevant.

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 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.18.***

Nicht relevant.

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).

Nicht relevant.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der Subpopulation einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX18-445-104). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IVA).

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Das Instrument, das zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (8-11).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX und der zVT aus der dargestellten RCT VX18-445-104 und ist somit vom Evidenzgrad Ib.

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.

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

Tabelle 4-86: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt

Endpunkt	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX vs. Ivacaftor
Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen	adj. mittl. Änd.: 5,75 [3,48; 8,02], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidity: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8	RR: 7,20 [0,94; 55,34], p=0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 8	Hedges' g: 0,28 [-0,17; 0,73], p=0,216	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8	Hedges' g: 0,17 [-0,90; 1,25], p=0,732	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen	Hedges' g: -1,57 [-2,05; -1,08], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidity: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen Absolute Veränderung	adj. Mittl. Änd.: 8,86 [3,77; 13,96], p<0,001 FEV ₁ % < 70% adj. Mittl. Änd.: 12,36 [6,01; 18,71], p<0,001 FEV ₁ % ≥ 70% adj. Mittl. Änd.: 5,94 [-2,27; 14,15], p=0,151	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
Responderanalyse (Cutoff: ≥ 4 Punkte)	RR: 1,62 [1,12; 2,34], p=0,011	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Responderanalyse (Cutoff: ≥ 15 Punkte)	RR: 2,10 [0,88; 5,00], p=0,094	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität/Morbidity: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen Körperliches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,49 [0,08; 0,91], p=0,020	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Hedges' g: 0,06 [-0,36; 0,48], p=0,774	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität	Hedges' g: 0,09 [-0,33; 0,51], p=0,667	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage	Hedges' g: 0,25 [-0,16; 0,66], p=0,233	Zusatznutzen nicht belegt

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

Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,21 [-0,20; 0,62], p=0,312	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: -0,23 [-0,63; 0,18], p=0,274	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		Hedges' g: -0,12 [-0,53; 0,28], p=0,546	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,22 [-0,19; 0,63], p=0,292	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 0,41 [-0,01; 0,84], p=0,057	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: -0,21 [-0,64; 0,21], p=0,319	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,26 [-0,14; 0,67], p=0,202	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 8		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	Alter < 18 Jahre Alter ≥ 18 Jahre	RR: 1,05 [0,80; 1,38], p=0,728 RR: 0,45 [0,17; 1,18], p=0,104 RR: 1,19 [0,89; 1,59], p=0,242	Zusatznutzen nicht belegt - -
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT			
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR: 1,05 [0,54; 2,03], p=0,884	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Cough		RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gastrointestinal disorders		RR: 2,03 [0,67; 6,12], p=0,212	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infections and infestations		RR: 0,57 [0,24; 1,35], p=0,203	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis		RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Investigations		RR: 1,35 [0,41; 4,48], p=0,624	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders		RR: 5,40 [0,68; 43,15], p=0,112	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Nervous system disorders		RR: 0,68 [0,25; 1,80], p=0,431	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Headache		RR: 0,56 [0,20; 1,60], p=0,279	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders		RR: 0,90 [0,28; 2,91], p=0,860	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: General disorders and administration site conditions		RR: 0,13 [0,02; 1,01], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8		RR: 2,70 [0,29; 25,04], p=0,382	Zusatznutzen nicht belegt

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

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	RR: 0,72 [0,21; 2,52], p=0,607	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag	RR: 3,60 [0,42; 31,03], p=0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: infektiöse pulmonale Exazerbation	RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, FEV1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar		

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 4-86 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% über 8 Wochen. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung (über 8 Wochen versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor bezüglich FEV₁% liegt bei 5,75 Prozentpunkten und ist statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) im Vergleich zu Ivacaftor ist vom Patienten unmittelbar wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in der Belastbarkeit und in der Bewältigung seines Alltags. Dieser Effekt wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der fünf geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des FEV₁% wird als gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 10 % zeigen einen deutlich ausgeprägten Effekt (relatives Risiko von 7,2) bezüglich einer Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus der zVT Ivacaftor. Trotz des deutlichen Effekts wird wegen des relativ kleinen Stichprobenumfangs keine Signifikanz erreicht. Deshalb lässt sich aus diesem Ergebnis kein zusätzlicher Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten. Jedoch stützt es das für die absolute Veränderung des FEV₁% erreichte Ergebnis.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag kein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsempunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁%)** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung über 8 Wochen versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor liegen bei ca. -20 mmol/l und sind statistisch signifikant. Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt im Mittel unter Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich unter den diagnostischen Grenzwert für CF von 60 mmol/l. Hedges' g für diesen Effekt beträgt im Mittel -1,57 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Dieser ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der sich folgerichtig in Morbiditätsendpunkten und der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der fünf geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Scores CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor über 8 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 8,9 Scorepunkte vor. Angesichts einer zu Baseline deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine deutliche Verbesserung vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergibt sich von den fünf geprüften Subgruppenfaktoren ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des FEV₁ % bei Baseline. Die Effekte bezüglich einer Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R unterscheiden sich zwischen den Strata, wobei sich für die bei Baseline bereits schwerer in ihrer Lungenfunktion eingeschränkten Patienten (FEV₁% < 70 %) deutlich größere Verbesserungen zeigen (Zunahme im Mittel um 12,36 Punkte), die in dem Stratum auch statistisch signifikant sind. Im alternativen Stratum werden im Mittel ca. 6 Punkte Verbesserung erreicht, die statistisch nicht signifikant sind. Daher liegt ein Nachweis eines Zusatznutzens nur für die zu Baseline bereits schwerer in ihrer Lungenfunktion eingeschränkten Patienten vor.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse der so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 1,62 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Hinsichtlich der Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet C rechtfertigt dieses Ausmaß des unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) häufigeren Response einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität.

Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen relevanten Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.

Die nach den neuen Kriterien in den Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG zusätzlich vorgelegten Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung zeigen ebenfalls einen deutlichen numerischen Vorteil für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor, der jedoch für diesen um den Faktor 3,75 gegenüber der MCID erhöhten Schwellenwert keine statistische Signifikanz erreicht.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine deutliche Verbesserung der Morbidität vor. In der Gesamtschau rechtfertigt das Ergebnis der Responderanalyse, für die keine Hinweise auf Effektmodifikation aufgetreten sind, einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, trotz der dargestellten Unterschiede der absoluten Verbesserungen. Diese gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens rechtfertigt einen **geringen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

Für die Dimension „körperliches Wohlbefinden“ liegt eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität für das Gesamtkollektiv vor. Bei Betrachtung von Hedges' g überschreitet die untere 95%-Konfidenzintervallgrenze dieses Effekts jedoch nicht die erforderliche Relevanzschwelle.

Für die zusätzlichen Responderanalysen (mit einem Schwellenwert von 15 Punkten) für alle nicht-respiratorischen Domänen ergibt sich in der Domäne „Körperbild“ ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Da die stetige Auswertung in dieser Domäne jedoch kein statistisch signifikantes Resultat zeigt, wird daraus nicht das Vorliegen eines geringeren Nutzens abgeleitet. Weiterhin ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor in der

Domäne „Therapiebelastung“. Diese Verbesserung in der Lebensqualität rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R wird ein Zusatznutzen als nicht nachgewiesen angesehen.

Mortalität

Es trat in der hier relevanten Teilpopulation der Studie VX18-445-104 (AWG C) kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich.

Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten beträchtlichen Zusatznutzen werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Zielpopulation der CF-Patienten zeigen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erwies sich insgesamt als sehr gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf Ivacaftor-Niveau (d.h. Ivacaftor + BSC, wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist). Es traten insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen auf – sowohl für unterschiedliche Schweregrade als auch für Detailbetrachtungen auf der Ebene von SOC oder PT.

Hinsichtlich „infektiöser pulmonaler Exazerbationen“, die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt sind, ergab sich ein sehr deutlicher Effekt zu einer geringeren Häufigkeit dieser Exazerbationen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Das relative Risiko beträgt 0,23. Diese für die Krankheitsprogression relevante und für Patienten unmittelbar wahrnehmbare Reduktion von pulmonalen Exazerbationen ist ein deutlicher Ausweis der zusätzlichen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Da die Fallzahl relativ klein ist und die Studiendauer nur 8 Wochen betrug, erreicht diese Reduktion des Risikos für diese Ereignisse keine statistische Signifikanz, weshalb ein Zusatznutzen daraus nicht abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte **Hinweise für einen beträchtlichen**

Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (FEV₁% und Schweißchlorid) **und für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität** (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Ivacaftor (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die **gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet C**.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor vor. Die Häufigkeit infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF wird unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich reduziert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. In der Gesamtschau ist ein **Zusatznutzen** von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt**.

Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet C** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor als **beträchtlich** eingestuft.

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX18-445-104, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Ivacaftor über 8 Wochen untersuchte, konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials herangezogen werden.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Ivacaftor im direkten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** im Vergleich zur zVT niederschlägt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Anwendungsgebiet C auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und Erwachsene mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Gating-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen.	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurde kein indirekter Vergleich vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁) als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierte Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen (48). Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien praktisch nicht realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Vereinigte Staaten), Toronto (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren (49) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 16).

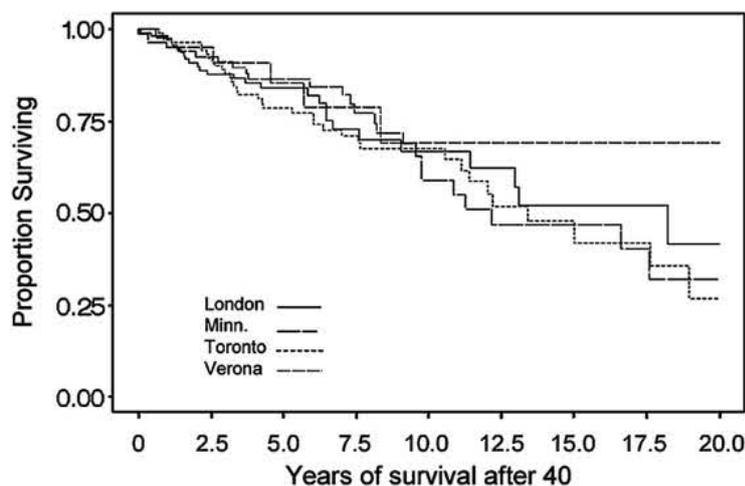


Abbildung 16: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit mutationsspezifischen CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2–1,6 % pro 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 (50). Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (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 (13). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (51). 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 (52). 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 ($FEV_1\%$) (13).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde $FEV_1\%$ 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 (53). Abbildung 17 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_1\%$.

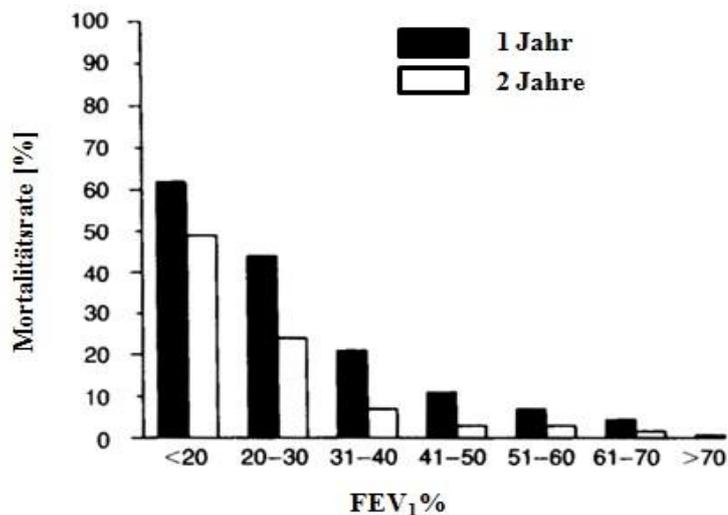


Abbildung 17: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV₁% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV₁% betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2], p<0,001). Bei einem FEV₁ < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (53). Eine weitere Untersuchung (54) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1% des FEV₁%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,8.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV₁% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV₁% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (55).

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter etwa das Alter, Geschlecht und der z-Wert des altersabhängigen Gewichts), das FEV₁% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (47). Das Hazard Ratio für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV₁%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem Hazard Ratio von 1,5. Weitere Untersuchungen (56, 57) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV₁% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV₁% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wider. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (13). Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex im Jahr 2012 an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für den Parameter FEV₁% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (15).

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation). 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation). 2021.
4. Yu, YC, Sohma, Y, Hwang, TC. On the mechanism of gating defects caused by the R117H mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Physiol.* 2016;594(12):3227-44.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-257. 27. Februar 2020. 2020.
6. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)). 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 CRTR-Gen sind). 2018.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Tezacaftor/Ivacaftor. 2019.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose,

Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020.

12. Wong, SS, 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):451-5.

13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.

14. de Boer, K, Vandemheen, KL, Tullis, E, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011;66(8):680-5.

15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.

16. Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.

17. 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.

18. Wang, X, Dockery, DW, Wypij, D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(2):75-88.

19. Stern, M, Ellemunter, H, Palm, B, et al. S1-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE): Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.

20. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56(10):746-50.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2016.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, vom 7. Februar 2013. 2013.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, vom 19. Februar 2015. 2015.

25. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8(1):50-9.

26. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
27. Driscoll, KA, Montag-Leifling, K, Acton, JD, et al. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(8):784-92.
28. Riekert, KA, Bartlett, SJ, Boyle, MP, et al. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2007;132(1):231-7.
29. Sawicki, GS, Sellers, DE, Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2009;8(2):91-6.
30. Targett, K, Bourke, S, Nash, E, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occup Med (Lond).* 2014;64(2):87-94.
31. Quittner, AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1998;4(6):326-31.
32. Goss, CH, Quittner, AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):378-86.
33. 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.
34. Hebestreit, H, Schmid, K, Kieser, S, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2014;14:26.
35. Penafortes, JT, Guimaraes, FS, Moco, VJ, et al. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(1):1-6.
36. Retsch-Bogart, GZ, Quittner, AL, Gibson, RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009;135(5):1223-32.
37. Schmidt, A, Wenninger, K, Niemann, N, et al. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:97.
38. Schmidt, AM, Jacobsen, U, Bregnballe, V, 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.
39. Quittner, AL, Modi, AC, Wainwright, C, et al. 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.
40. Modi, AC, Quittner, AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol.* 2003;28(8):535-45.
41. Quittner, AL, Buu, A, Messer, MA, et al. 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(4):2347-54.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/> [Zugriff am: 13.04.2020].
43. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen der Studie VX18-445-104 für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. 2020.
44. Clinicaltrials.gov. 2020. 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 and a Gating or Residual Function

Mutation (F/G and F/RF Genotypes), <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353>; [Zugriff am: 13.04.2021].

45. Eucr. 2020. 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 and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes); Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002835-76/DE> [Zugriff am: 13.04.2021].
46. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX18-445-104. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). 21.08.2020. Version 1.0. 2020.
47. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-52.
48. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.
49. Hodson, ME, Simmonds, NJ, Warwick, WJ, 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.
50. Sens, B, Stern, M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen; 2013.
51. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criece, CP, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie.* 2007;61(5):e1-40.
52. Mangiapane, S, Garrido, MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.
53. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
54. Hayllar, KM, Williams, SG, Wise, AE, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(4):313-7.
55. Konstan, MW, Byard, PJ, Hoppel, CL, et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(13):848-54.
56. Buzzetti, R, Alicandro, G, Minicucci, L, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(1):24-9.
57. Schluchter, MD, Konstan, MW, Davis, PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med.* 2002;21(9):1271-87.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – 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

²¹ 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	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	15.03.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ivacaftor*	918
S2	RN(873054-44-5)	0
S3	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	204
S4	S1 OR S2 OR S3	964
S5	tezacaftor*	182
S6	RN(1152311-62-0)	0
S7	"VX-661" OR "VX 661" OR VX661	24
S8	S5 OR S6 OR S7	194
S9	elexacaftor*	90
S10	RN(2216712-66-0)	0
S11	"VX-445" OR "VX 445" OR VX445	22
S12	S9 OR S10 OR S11	99
S13	S4 AND S8 AND S12	97
S14	trikafta OR kaftrio	16
S15	S13 OR S14	105
S16	DTYPE("randomized controlled trial")	526.043
S17	randomised OR randomized	982.968
S18	placebo	252.309
S19	S16 OR S17 OR S18	1.054.934
S20	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4.799.572
S21	S19 NOT S20	1.010.564
S22	S15 AND S21	48

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	15.03.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S23	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor")	2.479
S24	ivacaftor*	3.106
S25	RN(873054-44-5)	2.014
S26	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	956
S27	S23 OR S24 OR S25 OR S26	3.193
S28	EMB.EXACT.EXPLODE("tezacaftor")	273
S29	tezacaftor*	593
S30	RN(1152311-62-0)	254
S31	"VX-661" OR "VX 661" OR VX661	181
S32	S28 OR S29 OR S30 OR S31	659
S33	EMB.EXACT.EXPLODE("elexacaftor")	66
S34	elexacaftor*	219
S35	RN(2216712-66-0)	53
S36	"VX-445" OR "VX 445" OR VX445	47
S37	S33 OR S34 OR S35 OR S36	240
S38	S27 AND S32 AND S37	236
S39	trikafta OR kaftrio	44
S40	EMB.EXACT.EXPLODE ("elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor")	163
S41	S38 OR S39 OR S40	238
S42	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1.656.436
S43	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	224.270
S44	placebo*	484.542
S45	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	403.528
S46	S42 OR S43 OR S44 OR S45	1.931.366
S47	S41 AND S46	41
S48	S22 OR S47	89
S49	S22 OR S47	78 ^a

^a Duplikate werden aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt (relevante Treffer: Medline: n=48, Embase: n=30).

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.03.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(trikafta OR kaftrio):ti,ab,kw	2
#2	(ivacaftor OR kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770):ti,ab,kw	431
#3	(tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661):ti,ab,kw	112
#4	(elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445):ti,ab,kw	30
#5	#2 AND #3 AND #4	29
#6	#1 OR #5	27

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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	Treffer insgesamt	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	29	0	29
EU Clinical Trials Register	18	4	14
WHO – ICTRP-Portal	110	74	36

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.03.2021
Suchstrategie	kaftrio OR trikafta OR ((ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770) AND (tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445)) [field : other terms]
Treffer	29

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.03.2021
Suchstrategie	Suche 1: trikafta OR kaftrio Suche 2: (elexacaftor OR VX445 OR "VX 445" OR "VX-445") AND (tezacaftor OR "VX 661" OR VX661 OR "VX-661") AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770 OR "VX-770")
Treffer	Suche 1: 4 Suche 2: 14 Unikate: 14

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.03.2021
Suchstrategie	Suche 1: kaftrio OR trikafta Suche 2: ivacaftor AND tezacaftor AND elexacaftor Suche 3: ivacaftor AND tezacaftor AND VX-445 Suche 4: vx-770 AND vx-661 AND vx-445 Suche 5: elexacaftor OR vx-445
Treffer	insgesamt: 110 davon Duplikate: 74 Unikate: 36

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

1	Shteinberg, M, Taylor-Cousar, JL. Impact of cftr modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. European Respiratory Review. 2020;29(155).	A1
2	Southern, KW, Murphy, J, Sinha, IP, Nevitt, SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). The Cochrane database of systematic reviews. 2020;12:CD010966.	A4

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

1.	Euctr. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A5
2.	Euctr. A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44	A1
3.	Euctr. 2017. A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1
4.	Euctr. 2018. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A1
5.	Euctr. 2018. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A1
6.	Euctr. 2019. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A5
7.	Euctr. 2019. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A1
8.	Euctr. 2020. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A1
9.	Euctr. 2020. A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozyg; Abrufbar unter:	A1

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42	
10.	Euctr. 2020. A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A5
11.	Euctr. 2020. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A1
12.	Euctr. 2020. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A5
13.	Euctr. 2020. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
14.	Clinicaltrials.gov. VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210 ;	A5
15.	Clinicaltrials.gov. ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients With at Least One F508del Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702360 ;	A5
16.	Clinicaltrials.gov. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471 ;	A1
17.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548 ;	A1
18.	Clinicaltrials.gov. 2018. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779 ;	A1
19.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444 ;	A1
20.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574 ;	A5
21.	Clinicaltrials.gov. 2018. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692 ;	A2
22.	Clinicaltrials.gov. 2018. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910 ;	A5
23.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972 ;	A5
24.	Clinicaltrials.gov. 2019. Trikafta in Cystic Fibrosis Patients, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061 ;	A5
25.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806 ;	A5
26.	Clinicaltrials.gov. 2019. Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366 ;	A5

27.	Clinicaltrials.gov. 2019. Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702 ;	A1
28.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047 ;	A5
29.	Clinicaltrials.gov. 2020. 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, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817 ;	A1
30.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761 ;	A5
31.	Clinicaltrials.gov. 2020. 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, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790 ;	A1
32.	Clinicaltrials.gov. 2020. Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050 ;	A5
33.	Clinicaltrials.gov. 2020. Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793 ;	A1
34.	Clinicaltrials.gov. 2020. Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618185 ;	A2
35.	Clinicaltrials.gov. 2020. Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153 ;	A5
36.	Clinicaltrials.gov. 2020. Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602468 ;	A5
37.	Clinicaltrials.gov. 2021. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515 ;	A1
38.	Clinicaltrials.gov. 2021. A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599465 ;	A5
39.	Clinicaltrials.gov. 2021. The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823 ;	A5
40.	Clinicaltrials.gov. 2021. The PROMISE Pediatric Study 6 to 11 Years Old, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613128 ;	A2
41.	Clinicaltrials.gov. 2021. Effects of Metformin on Airway Ion Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis-related Diabetes, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383 ;	A5
42.	Ictrp. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1
43.	Ictrp. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1
44.	Ictrp. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03227471	A1
45.	Ictrp. 2018. Trikafta in Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03506061	A5
46.	Ictrp. 2018. 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); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525444	A1
47.	Ictrp. 2018. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525548	A1

48.	Ictrp. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525574	A5
49.	Ictrp. 2018. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03691779	A1
50.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A5
51.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
52.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
53.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
54.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
55.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
56.	Ictrp. 2019. A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A5
57.	Ictrp. 2019. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A1
58.	Ictrp. 2019. Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A5
59.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04043806	A5
60.	Ictrp. 2019. Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056702	A5
61.	Ictrp. 2019. VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04058210	A5
62.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105972	A5
63.	Ictrp. 2019. 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; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183790	A1
64.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A1
65.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF genotypes; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42	A1

66.	Ictrp. 2020. A study Evaluating the effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44	A5
67.	Ictrp. 2020. Real world health outcomes in people with cystic fibrosis after initiation of a new combination treatment; Abrufbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN53454974	A5
68.	Ictrp. 2020. 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; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04353817	A1
69.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362761	A5
70.	Ictrp. 2020. Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04509050	A1
71.	Ictrp. 2020. Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04537793	A1
72.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545515	A1
73.	Ictrp. 2020. A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04599465	A1
74.	Ictrp. 2020. The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04684823	A5
75.	Ictrp. 2021. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04732910	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 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 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX18-445-104

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) mit heterozygoter F508del-Mutation des CFTR-Gens und entweder einer Restfunktions- oder einer Gating-Mutation auf dem zweiten Allel.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit von IVA/TEZ/ELX • Untersuchung der Pharmakodynamik von IVA/TEZ/ELX
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische und parallele Phase 3 Studie mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Originale Protokoll Version 1.0 (30.05.2019)</p> <p>Protokoll Version 2.0 (02.12.2019):</p> <p>Hinzufügen der absoluten Änderung des BMI zu Woche 8 gegenüber Baseline als explorativen Endpunkt, um eine Auflage der FDA zu erfüllen.</p> <p>Weitere kleinere Änderungen in landesspezifischen Protokollversionen.</p> <p>COVID-Addendum 1.0 (8.04.2020) und COVID-Addendum 2.0 (15.05.2020):</p> <p>Hinzufügen von Informationen bzgl. COVID-19, damit die Studienweiterführung während der Pandemie gewährleistet ist.</p>
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten (oder deren gesetzlich zugewiesenen Vertreter), welche eine Einverständniserklärung (ICF) oder – sofern angemessen – eine Zustimmungserklärung unterzeichnet haben. 2. Bereitschaft sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests, kontrazeptiven Richtlinien oder Studienprozessen zu halten. 3. Patienten, die 12 Jahre oder älter sind am Tag der Einverständniserklärung 4. Bestätigte CF-Diagnose, die vom Prüfarzt gestellt wurde. 5. Patienten, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation des CFTR-Gens sind und auf dem anderen Allel entweder eine Gating- oder eine Restfunktions-Mutation haben; Patienten sollen zudem aus einer Region kommen, in der IVA und/oder TEZ/IVA zugelassen ist für deren Altersgruppe und Genotyp. 6. $FEV_1 \geq 40\%$ und $\leq 90\%$ des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt des Screenings. Spirometrie-Messungen entsprachen den Kriterien der Amerikanischen thorakalen Gesellschaft/Europäischen Atemwegsgesellschaft bzgl. Wiederholbarkeit und Richtigkeit). 7. Patienten sind fähig, eine gültige Schweiß-Probe zum Zeitpunkt des Screenings zu produzieren. 8. Stabile CF-Erkrankung, nach Beurteilung durch den Prüfarzt. 9. Bereitschaft einem stabile CF Medikamentenregime zu folgen, während der gesamten Studiendauer. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorausgegangene Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt, z.B: <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Zirrhose mit/ohne portaler Hypertonie. • Solide Organ- oder hämatologische Transplantation.
----	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, z.B. Cannabis, Kokain oder Opiate (nach Einschätzung des Prüfarztes). • Tumorerkrankung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkrebs der Haut, Carcinoma in situ der Gebärmutter vom Stadium 0; alle drei ohne Rezidiv innerhalb der letzten 5 Jahre). <p>2. Jedwede folgende beim Screening gemessenen Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin < 10 g/dL • Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN • AST, ALT, GGT oder ALP $\geq 3 \times$ ULN • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 50 mL/min/1.73 m² (mittels Formel für Ernährungsmodifikation bei Nierenerkrankung berechnet) für Patienten ≥ 18 Jahren und ≤ 45 mL/min/1,73 m² (anhand Counahan-Barret-Gleichung berechnet) für Patienten zwischen 12 und ≤ 17 Jahren. <p>3. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Run-In Phase (erste Dosisgabe der Studie).</p> <p>4. Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus). Für Patienten mit vorheriger positiver Kultur sollte der Prüfarzt die folgenden Kriterien anwenden, um zu untersuchen, ob der Patient frei von einer Infektion dieser Organismen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hatte im Atemwegsystem keine positive Kultur bzgl. dieser Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor seiner Einwilligung zur Studienteilnahme. • Der Patient hatte im Atemwegsystem mind. zwei
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>negative Kulturen bzgl. dieser Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor seiner Einwilligung zur Studienteilnahme (mind. 3 Monate Abstand zwischen der ersten und der letzten Untersuchung, die letzte davon innerhalb der letzten 6 Monate vor Einwilligung zur Studienteilnahme).</p> <p>5. Vorliegen einer akuten Erkrankung, die nicht in Zusammenhang mit CF steht (z.B. Gastroenteritis) innerhalb der letzten 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation (Tag -28).</p> <p>6. Anhaltende oder vorherige Teilnahme an einer Studie einer experimentellen Therapie innerhalb der letzten 28 Tage oder der fünffachen Halbwertszeit (je nachdem, welche Dauer länger ist) vor Screening. Die Dauer kann je nach lokalen Regularien auch länger definiert sein.</p> <p>7. Einnahme einer Medikation, die laut Protokollvorgaben unzulässig ist, während der definierten Zeit vor Einnahme der ersten Studienmedikation in der Run-In Phase.</p> <p>8. Schwangere oder stillende Frauen; Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest zum Screening (Serum) und zu Beginn der Run-In Phase vorweisen (Urin)</p> <p>9. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist Prüfer oder Zweitprüfer, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter am betreffenden Zentrum. Erwachsene jedoch (ab 18 Jahren), die mit einem Mitarbeiter der Studie verwandt sind, können in der Studie randomisiert werden, sofern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Patient unabhängig lebt und wohnt und nicht gemeinsam mit einem Mitarbeiter der Studie oder • der Patient an einem anderen Studienzentrum teilnimmt, an welchem der Familienangehörige nicht angestellt ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 12 Ländern in USA, Europa und Australien
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Studienarm 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen • IVA 150 mg, abends oral einzunehmen <p>Studienarm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEZ/IVA 100 mg/150 mg, Kombinationstablette, morgens oral einzunehmen • IVA 150 mg, abends oral einzunehmen <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVA 150 mg, zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden oral einzunehmen <p>Von jeder Tablette wurden entsprechende Placebo-Tabletten ausgegeben, so dass jeder Patient unabhängig vom Behandlungsarm die gleiche Anzahl von Tabletten einnehmen musste. Somit war die doppelblinde Studiendurchführung gewährleistet.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Absolute Änderung des FEV₁% über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm • Absolute Änderung des FEV₁% über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm im Vergleich zum Kontrollarm • Absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm im Vergleich zum Kontrollarm • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm im Vergleich zum Kontrollarm • Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse / Laborwerte, EKG, Vitalparameter, Pulsoxymetrie)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Hinzufügen der absoluten Änderung des BMI zu Woche 8 gegenüber Baseline als explorativen Endpunkt, um eine Auflage der FDA zu erfüllen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde bzgl. des primären Endpunkts (absolute Veränderung des FEV₁% über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm) bestimmt.</p> <p>Um eine Änderung von 3 Prozentpunkten über 8 Wochen zu erkennen (mit einer angenommenen Standardabweichung von 7 Prozentpunkten), wird davon ausgegangen, dass 125 Patienten im IVA/TEZ/ELX Arm (einschließlich einer Drop-Out Rate von 10%) nötig sind, um >99% Power zu gewährleisten. Dieser Berechnung liegt ein einseitiger t-Test zugrunde mit einem Signifikanzniveau von 0,05.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse geplant. Es erfolgte ein DMC <i>Safety Review</i> während der Studiendurchführung. Dabei wurde sichergestellt, dass die Studie nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen werden musste.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Durch externen Anbieter (Cytel, Inc.)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollgruppe (TEZ/IVA bzw. IVA) • FEV₁% während der Run-In Phase (<70% vs. ≥70%) • Schweißchlorid-Konzentration während der Run-In Phase (< 30 mmol/l vs. ≥ 30 mmol/l)
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 erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Probanden wurden in den Studienzentren aufgenommen. Ein Interactive Web-Response-System (IWRS) wurde verwendet, um die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. Die Randomisierungs-Codes wurden von einem externen Anbieter (Cytel, Inc.) erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, das Studienpersonal und alle in sonstiger Weise mitarbeitenden Personen sowie die Prüfarzte waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Absolute Änderung des FEV₁% über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm: MMRM mit den Änderungen zu Tag 15, Woche 4 und Woche 8 als abhängige Variablen; adjustiert nach Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchloid. Fehlende Werte werden nicht imputiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm: MMRM adjustiert nach Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchloid. • Absolute Änderung des FEV₁% über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm im Vergleich zum Kontrollarm: MMRM adjustiert nach Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchloid. • Absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm im Vergleich zum Kontrollarm: MMRM adjustiert nach Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchloid. • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm: MMRM adjustiert nach Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchloid. • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R über 8 Wochen gegenüber Baseline im IVA/TEZ/ELX Arm im Vergleich zum Kontrollarm: MMRM adjustiert nach Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchloid. • Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse / Laborwerte, EKG, Vitalparameter): deskriptive Darstellungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren a priori Subgruppenanalysen für folgende Faktoren geplant: <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18/ ≥ 18 Jahre) • FEV₁-Wert bei Baseline (< 70% / ≥ 70%) • Kontrollgruppe (TEZ/IVA / IVA) • Geschlecht • Region (Nordamerika / Europa) 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVA/TEZ/ELX</th> <th>TEZ/IVA bzw. IVA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>133</td> <td>126</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>132</td> <td>126</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>132</td> <td>126</td> </tr> </tbody> </table> <p>Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.</p>		IVA/TEZ/ELX	TEZ/IVA bzw. IVA	a)	133	126	b)	132	126	c)	132	126
	IVA/TEZ/ELX	TEZ/IVA bzw. IVA												
a)	133	126												
b)	132	126												
c)	132	126												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IVA/TEZ/ELX: 1 Patient (unerwünschtes Ereignis) TEZ/IVA bzw. IVA: 4 Patienten (2 × unerwünschtes Ereignis; 1 × Entscheidung des Prüfarztes; 1 × sonstiges)												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: <i>Beginn:</i> 28.08.2019 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) <i>Ende:</i> 12.06.2020 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zur 8-Wochen Analyse.												
a: nach CONSORT 2010.														

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

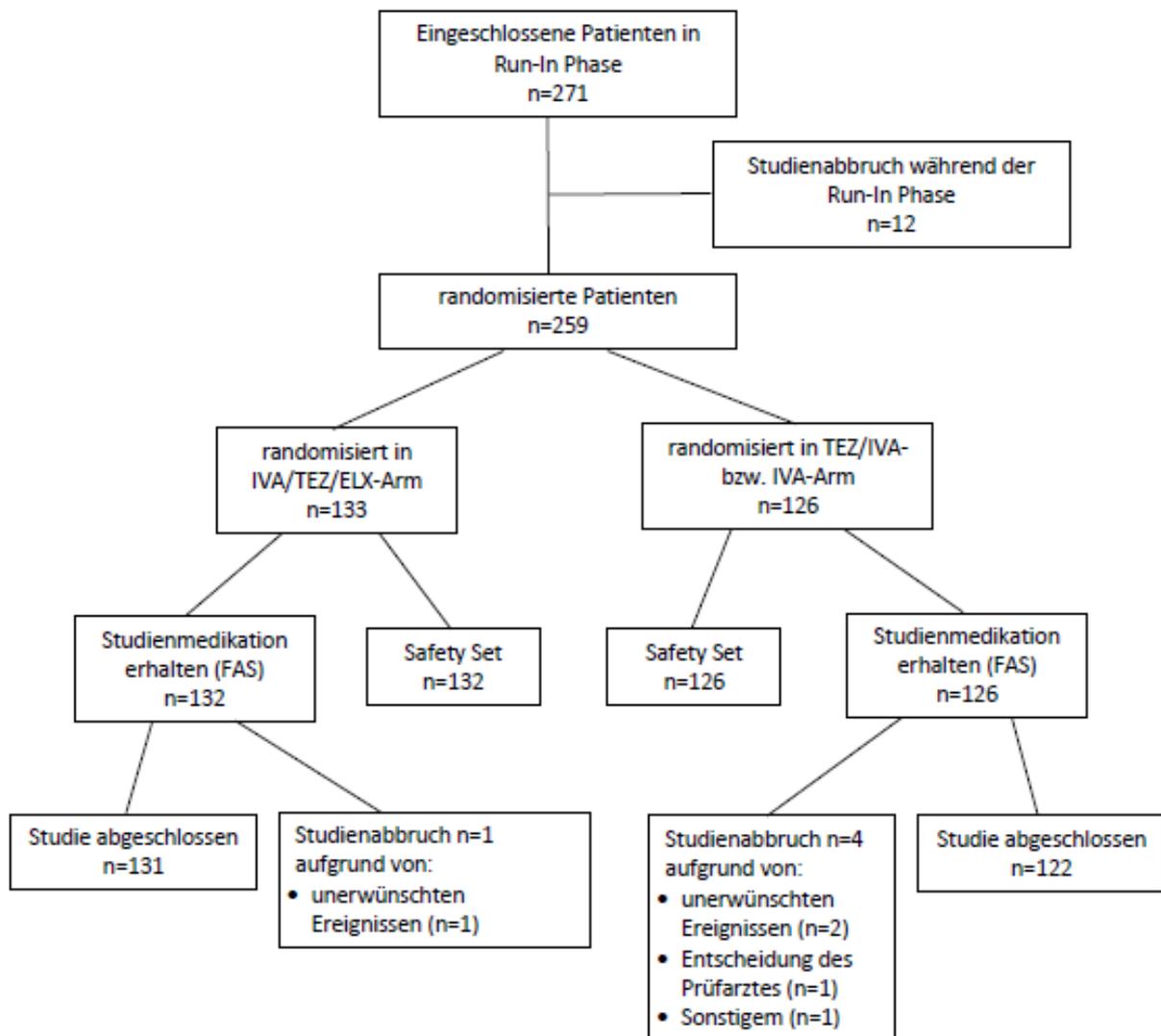


Abbildung 18: Flow-Chart der Studie VX18-445-104

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 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX18-445-104

Studie: VX18-445-104

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX18-445-104	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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen, d.h. weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen externen Anbieter vorab mittels eines computergenerierten Randomisierungscodes erfolgte. Die Zuordnung war weder

dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX18-445-104 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 8 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8**
- **Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8**
- **Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt erhoben, der keinerlei 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt:

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen sowie Responderanalyse**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden vom Patienten erhoben, der keinerlei 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt:

- **Mortalität bis Woche 8**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben, der keinerlei 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt:

- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 (ohne pulmonale Exazerbationen)**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt erhoben, der keinerlei 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzanalysen der Studie VX18-445-104

Detailanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit liegen als Anhang 4-G in einem separaten Dokument diesem Modul 4C bei.