

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 A

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 2 bis 5 Jahren,
die homozygot bezüglich der F508del-Mutation
im CFTR-Gen sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	35
4.2.1 Fragestellung	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	48
4.2.5.3 Meta-Analysen	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	79
4.3.1.3.1 Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48 – RCT	81

4.3.1.3.2	Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 48 Wochen inkl. Responderanalysen – RCT	88
4.3.1.3.3	Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48 – RCT	93
4.3.1.3.4	Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 – RCT	97
4.3.1.3.5	Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48 – RCT	101
4.3.1.3.6	Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen – RCT	105
4.3.1.3.7	Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen – RCT	109
4.3.1.3.8	Endpunkt Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 – RCT	113
4.3.1.3.9	Endpunkt Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 – RCT	116
4.3.1.3.10	Endpunkt Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 – RCT	119
4.3.1.3.11	Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 – RCT	122
4.3.1.3.12	Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 – RCT	127
4.3.1.3.13	Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 – RCT	132
4.3.1.3.14	Endpunkt Mortalität bis Woche 48 – RCT	137
4.3.1.3.15	Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 – RCT	139
4.3.1.3.16	Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT – RCT ..	141
4.3.1.3.17	Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – RCT ..	146
4.3.1.3.18	Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 – RCT ..	148
4.3.1.3.19	Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten – RCT	151
4.3.1.3.20	Subgruppenanalysen – RCT	153
4.3.1.3.20.1	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48	158
4.3.1.3.20.2	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 48 Wochen	158
4.3.1.3.20.3	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48	159
4.3.1.3.20.4	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48	159
4.3.1.3.20.5	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48	159

4.3.1.3.20.6 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen.....	159
4.3.1.3.20.7 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen.....	159
4.3.1.3.20.8 Subgruppenanalysen: Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 48	159
4.3.1.3.20.9 Subgruppenanalysen: Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48.....	160
4.3.1.3.20.10 Subgruppenanalysen: Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	160
4.3.1.3.20.11 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	160
4.3.1.3.20.12 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	160
4.3.1.3.20.13 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	160
4.3.1.3.20.14 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 48	160
4.3.1.3.20.15 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	161
4.3.1.3.20.16 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT.....	161
4.3.1.3.20.17 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	161
4.3.1.3.20.18 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	161
4.3.1.3.20.19 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten.....	161
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	162
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	163
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	163
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	163
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	163
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	164
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	164
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	167
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	167
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	168
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	168

4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	169
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	170
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	170
4.3.2.2.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	170
4.3.2.2.1.5	Resultierender Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	171
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	172
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	176
4.3.2.2.3.1	Ergebnisse auf Endpunktebene der Studie VX14-809-108 (Safety Cohorts) – nicht randomisierte vergleichende Studien	177
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	181
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	181
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	182
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	182
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	183
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	184
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	184
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite – weitere Untersuchungen	185
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen.....	185
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	186
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	191
4.3.2.3.3.1	Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} zu Woche 120 – weitere Untersuchungen	192
4.3.2.3.3.2	Morbidität: absolute Veränderung des FEV ₁ % zu Woche 120 – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.3	Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120 – weitere Untersuchungen	201
4.3.2.3.3.4	Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120 – weitere Untersuchungen	204
4.3.2.3.3.5	Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen	207
4.3.2.3.3.6	Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120 – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	214

4.3.2.3.3.8	Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	216
4.3.2.3.3.9	Mortalität bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	218
4.3.2.3.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	219
4.3.2.3.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 nach SOC und PT – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.3.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.13	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	223
4.3.2.3.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen.....	225
4.3.2.3.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.3.16	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	228
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	228
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	229
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	229
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	230
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	241
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	241
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	241
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	242
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	242
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	243
4.6	Referenzliste.....	245
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		253
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		257
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		259
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		260
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		269
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		300
Anhang 4-G : Zusatzanalysen der Studie VX16-809-121		331

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT	21
Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt aus Studie VX16-809-121 (Part 1)	24
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT	40
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	74
Tabelle 4-12: Beobachtungsdauer der maßgeblichen Endpunkte in Studie VX16-809-121 (Part 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	75
Tabelle 4-13: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	77
Tabelle 4-14: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set	77
Tabelle 4-15: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set	78
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48	84
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	86

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 48 Wochen inkl. Responderanalysen	88
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 48 Wochen inkl. Responderanalysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 48 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	90
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Veränderung des LCI _{2,5} zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	91
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48.....	93
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	95
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48	97
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	99
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48	101
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	101
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	103
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen	105
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	107
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen	109
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	111

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	113
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	114
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	116
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	117
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48.....	119
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	120
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48.....	122
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	123
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	127
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	128
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48.....	132
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	133
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 48.....	137
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set	138
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48.....	139
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	140
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT.....	141
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	143
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48.....	146
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set.....	147
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	148
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set.....	149
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten	151

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set.....	152
Tabelle 4 -76 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	155
Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX16-809-121 und Baseline LCI _{2,5}	157
Tabelle 4-78: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens.....	162
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	164
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	164
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	165
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	166
Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	169
Tabelle 4-86: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	170
Tabelle 4-87: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
Tabelle 4-88: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
Tabelle 4-89: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	173
Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	174
Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien	174
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	176
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	176
Tabelle 4-94: Operationalisierung der einzelnen Endpunkte	177

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte pro Endpunkt – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	178
Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	179
Tabelle 4-97: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens	181
Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	183
Tabelle 4-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	184
Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	185
Tabelle 4-102: Studienpool – weitere Untersuchungen	185
Tabelle 4-103: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	187
Tabelle 4-104: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	188
Tabelle 4-105: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	188
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	191
Tabelle 4-107: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} zu Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	193
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, LCI-Substudie	194
Tabelle 4-109: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des FEV ₁ % zu Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	198
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des FEV ₁ % zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, <i>Full Analysis Set</i> < 3 Jahre bei Baseline (Studie 115B).....	199
Tabelle 4-111: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	201
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	202
Tabelle 4-113: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	204
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	205
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen	207
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	208

Tabelle 4-117: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120 – weitere Untersuchungen	211
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	212
Tabelle 4-119: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	214
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS.....	215
Tabelle 4-121: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen	216
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	217
Tabelle 4-123: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	218
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set.....	218
Tabelle 4-125: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	219
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set.....	219
Tabelle 4-127: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 nach SOC und PT – weitere Untersuchungen.....	220
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 nach SOC und PT – weitere Untersuchungen, Safety Set.....	221
Tabelle 4-129: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	222
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set.....	222
Tabelle 4-131: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	223
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set.....	224
Tabelle 4-133: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen.....	225

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen, Safety Set	225
Tabelle 4-135: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 120 – weitere Untersuchungen.....	226
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set	227
Tabelle 4-137: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens	228
Tabelle 4-138: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt aus Studie VX16-809-121 (Part 1)	231
Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	241
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX16-809-121.....	270
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-809-108.....	282
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX16-809-116.....	292
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX16-809-121.....	301
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-809-108.....	310
Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX16-809-116.....	316

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	125
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48.....	130
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48.....	135
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, LCI-Substudie	195
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des FEV ₁ % zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, Full Analysis Set < 3 Jahre bei Baseline (Studie 115B).....	200
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	203
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	206
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	209
Abbildung 10: Spaghetti-Plot für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	210
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS	213
Abbildung 12: Flow-Chart der Studie VX16-809-121	281
Abbildung 13: Flow-Chart der Studie VX14-809-108	291
Abbildung 14: Flow-Chart der Studie VX16-809-116	299

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>cystic fibrosis</i>)
CFTR	<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
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FE-1	Fäkale Elastase-1
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IA	Interimsanalyse
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	<i>Lung Clearance Index</i>
LUM	Lumacaftor
MBW	<i>Multiple-Breath Washout</i>

MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
PASS	<i>Post-Authorization Safety Study</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
q12h	Alle 12 Stunden
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
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
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (<i>sustained virologic response</i>)
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 Zusatznutzen im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4A des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie LUM/IVA (Orkambi®) besitzt seit November 2015 die europäische Zulassung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*-(CFTR)-Gen sind. Seit Januar 2018 ist LUM/IVA auch für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit dem gleichen Genotyp zugelassen. In diesem Dossier wird nun die Zulassungserweiterung für Kleinkinder im Alter von 2 bis einschließlich 5 Jahren adressiert, welche am 15.01.2019 erteilt wurde. Hierzu wurde bereits im Februar 2019 ein Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht (Vorgangsnummer: 2019-02-15-D-432), welches mit einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet wurde (1, 2). Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 01.10.2021 befristet, um im Anschluss, basierend auf den Ergebnissen der zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch laufenden, explorativen, randomisierten klinischen Studie (RCT) VX16-809-121, den Zusatznutzen quantifizieren zu können. Die Ergebnisse aus dem verblindeten Teil dieser Studie liegen nun vor und werden mit diesem Dossier fristgerecht vorgelegt.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie LUM/IVA bei der Behandlung von Kleinkindern mit CF gegenüber *Best Supportive Care* (BSC) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit LUM/IVA entspricht der in der Zulassung definierten:

Behandlung der CF bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren handelt es sich um die Gabe der Kombinationstherapie aus LUM/IVA. Das Präparat wird als Granulat zweimal täglich (alle 12 Stunden) jeweils ein Beutel zu je 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor (Patienten mit Körpergewicht < 14 kg) bzw. ein Beutel zu je 150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor (Patienten

mit Körpergewicht ≥ 14 kg) jeweils zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 200 mg/250 mg bzw. 300 mg/376 mg (LUM/IVA).

Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, sind generell sehr schwer erkrankte Patienten (3-5). Die Krankheitsursache besteht sowohl in einer Einschränkung der Öffnungswahrscheinlichkeit als auch der erheblich reduzierten Anzahl funktionsfähiger CFTR-Chloridionenkanäle.

Zum Zeitpunkt dieser Dossiererstellung bestand neben LUM/IVA keine weitere Therapieoption für Kleinkinder im Anwendungsbiet im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF im vorliegenden Indikationsgebiet ermöglicht. Alle eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als bestmögliche symptomatisch-unterstützende Therapie (BSC). Diese wird an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst und hat eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel (6). Die internationalen Leitlinien, gemäß derer Therapieoptionen kombiniert werden können und sollten, sind weitgehend einheitlich; konkrete empfohlene Stufentherapieschemata gibt es jedoch nicht, und die Therapie der einzelnen Patienten wird angesichts des hochkomplexen Krankheitsbildes individuell bestimmt (7, 8).

Die zVT für die Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von LUM/IVA für die Behandlung von Patienten von 2 bis 5 Jahren mit CF und einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen ist eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BST). Dies entspricht dem Wortlaut der Festlegung der zVT durch den G-BA aus der Beratung bezüglich LUM/IVA für Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren im Anwendungsgebiet (9, 10). In der Arzneimittel-Richtlinie zur Nutzenbewertung von LUM/IVA im hier relevanten Anwendungsgebiet (Patienten von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen) hat der G-BA die Bezeichnung BSC für die zVT verwendet (1). Der G-BA erklärt in den Tragenden Gründen zum Beschluss, es handele sich „um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu LUM/IVA der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bestimmten zVT, bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen“ (1). Aus diesem Grund wird die zVT im vorliegenden Modul 4A und im gesamten Nutzendossier dieses Anwendungsgebietes als BSC bezeichnet.

Zur Indikationserweiterung von LUM/IVA für die Ersteinreichung der Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt. Die gewählte zVT BSC wurde im Rahmen der Erstbewertung vom G-BA anerkannt (1). Seit diesem Zeitpunkt wurden keine weiteren Therapien im Anwendungsgebiet zugelassen.

LUM/IVA wird auch im Rahmen der hier vorliegenden Indikation für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren zusätzlich zu BSC gegeben. Damit ist auch in dieser erweiterten Patientenpopulation BSC sowohl Basistherapie als auch zVT.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen, explorativen RCT VX16-809-121 erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Morbidität:

- absolute Veränderung der Magnetresonanztomographie-Scores (MRT-Scores) zu Woche 48 (*MRT Global Chest Score* und dessen Subscores *MRT Morphological Chest Score* und *MRT Perfusion Chest Score*)
- absolute Veränderung des *Lung Clearance Index* (LCI_{2,5}) über 48 Wochen (inkl. Responderanalysen)
- absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48
- absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48
- absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48
- absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen
- absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen
- Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48
- Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48
- Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 48

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 48
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer RCT herangezogen (VX16-809-121). Die Studie ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels LUM/IVA mit der zVT (BSC).

Zusätzlich werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VX16-809-116) sowie Ergebnisse einer nicht randomisierten *Post-Authorization Safety Study* (PASS, VX14-809-108) dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 2 Jahre oder > 5 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Lumacaftor 100 mg / Ivacaftor 125 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 150 mg / Ivacaftor 188 mg (Granulat) alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung oder Darreichungsform	2
Vergleichstherapie	alle Interventionen	3	-	3

Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	keine randomisierte kontrollierte Studie	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse einer explorativen RCT von hoher Qualität herangezogen (VX16-809-121). Die Studie besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen LUM/IVA und der zVT (BSC).

Zusätzlich werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt (VX16-809-116). Diese ist die Verlängerungsstudie der Studie VX15-809-115 (Part B), welche bei Ersteinreichung dieses Nutzendossiers dargestellt wurde, und sie zeigt Langzeit-Ergebnisse nach insgesamt 120 Wochen Behandlung mit LUM/IVA.

Ergänzend wird die PASS VX14-809-108 als nicht randomisierte Studie beschrieben, welche in der aktuellen, vierten Zwischenauswertung Ergebnisse anhand von Registerdaten über 1 Jahr liefert.

Die Studien VX16-809-116 und VX14-809-108 sind mangels Randomisierung als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Als unterstützende Evidenz liefern diese Studien dennoch wichtige

Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht primär auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel LUM/IVA und der zVT aus der dargestellten RCT VX16-809-121 und ist somit vom Evidenzgrad Ib.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt aus Studie VX16-809-121 (Part 1)

Endpunkt	Effektschätzer Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von LUM/IVA + BSC vs. BSC
Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48 Global Chest Score	Hedges' g: -0,22 [-0,84; 0,40], p=0,476	Zusatznutzen nicht belegt
Morphological Chest Score	Hedges' g: -0,03 [-0,65; 0,59], p=0,929	Zusatznutzen nicht belegt
Perfusion Chest Score	Hedges' g: -0,44 [-1,06; 0,17], p=0,151	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 48 Wochen kontinuierlich	Hedges' g: -0,54 [-1,15; 0,07], p=0,081	Zusatznutzen nicht belegt
Responderanalyse ($\geq 15\%$ Verbesserung zu Woche 48)	RR: 3,66 [0,50; 26,83]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48	Hedges' g: 0,69 [0,07; 1,31], p=0,030	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48	Hedges' g: 0,47 [-0,14; 1,09], p=0,127	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48	Hedges' g: -0,02 [-0,63; 0,58], p=0,938	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen	Hedges' g: -1,53 [-2,21; -0,85], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen	Hedges' g: 0,48 [-0,13; 1,09], p=0,120	Zusatznutzen nicht belegt

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

Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	RR: 0,69 [0,40; 1,18], p=0,170	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	RR: 2,29 [0,29; 18,00], p=0,432	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	RR: 1,83 [0,22; 15,08], p=0,575	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	HR: 0,558 [0,250 - 1,245], p=0,154	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	HR: 2,303 [0,269 – 19,723], p=0,446	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	HR: 1,812 [0,202 – 16,213], p=0,595	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	RR: 0,97 [0,92; 1,03], p=0,317	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,89 [0,79; 0,998], p=0,046	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	RR: 1,83 [0,22; 15,08], p=0,575	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MRT = Magnetresonanztomographie, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 4-2 für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie VX16-809-121 erläutert, die einen Zusatznutzen belegen. Darüber hinaus werden im jeweiligen Zusammenhang auch Ergebnisse der in „weiteren Untersuchungen“ dargestellten Evidenz der Studien VX16-809-116 und VX14-809-108 diskutiert, sofern sie zu einer Bewertung des Zusatznutzens beitragen.

Vorausgeschickt werden soll, dass im Ergebnis der ersten Nutzenbewertung zum vorliegenden Anwendungsgebiet A der G-BA bereits einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor festgestellt hat (1). Dieser Beschluss war befristet worden, um eine Quantifizierung nach Abschluss der explorativen, randomisierten Studie VX16-809-121 zu ermöglichen. Das vorliegende Nutzendossier wird daher zum Fristablauf eingereicht, da die neue wissenschaftliche Bewertungsgrundlage nunmehr vorliegt.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des LCI_{2,5} und zusätzliche Responderanalyse für diesen Endpunkt

Der G-BA hat in der Erstbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet A den Parameter LCI_{2,5} zur Ableitung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens herangezogen (1). Die Messung des LCI ermöglicht eine sehr frühere Erkennung bestehender struktureller Lungenschädigungen. Hieraus eröffnet sich die Möglichkeit einer früheren Intervention, welche einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegenwirken kann, womit ihr weiterer Abfall verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden kann. Dies konstatierte ebenfalls der G-BA in seiner Beschlussfassung zur Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab dem 6. bzw. 2. Lebensjahr (1, 11).

Im Lumacaftor/Ivacaftor -Arm der Studie VX16-809-121 sank und verbesserte sich der mittlere Wert des LCI_{2,5} über 48 Wochen um ca. 0,7 Lungenumsätze (95%-KI: [-1,48; 0,07]; p=0,075), während unter Placebo keine relevante Veränderung zu sehen war. Der positive Behandlungseffekt ist numerisch deutlich ausgeprägt, statistisch ist er nicht signifikant. Bezüglich der durchgeführten Subgruppenanalyse ergab sich kein Hinweis auf Effektmodifikation.

Die Responderrate (Response liegt bei mindestens 15-prozentiger Verbesserung des LCI_{2,5} im Vergleich zu Baseline vor) war unter Lumacaftor/Ivacaftor um knapp 17 Prozentpunkte höher als unter BSC (22,9 % vs. 6,3 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant, jedoch ein bemerkenswertes Signal für eine erhöhte Response unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo über 48 Wochen hinsichtlich der Verlangsamung der Progression.

Hierzu soll jedoch erläutert werden, dass es sich bei dieser explorativen Studie um eine logistisch sehr komplizierte und in dieser sehr jungen Altersgruppe im Anwendungsgebiet

vermutlich einmalige RCT handelt. So war allein deren Durchführbarkeit an bestimmten CF-Zentren, die zusätzlich über eine spezialisierte MRT-Bildgebung verfügen, eine sehr hohe Hürde. Die Fallzahl dieser RCT an Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren konnte nicht im klassischen Sinne einer konfirmatorischen Studie geplant werden. Daher ist die Studie explorativ. Mithin lag a priori keine geplante Power für den LCI_{2,5} vor, einen vorhandenen Behandlungseffekt zugunsten Lumacaftor/Ivacaftor bei kontrollierten Irrtumswahrscheinlichkeiten nachweisen zu können. Für diese sehr junge Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, ist weiterhin die besondere Bedeutung von Endpunkten wie die MRT-Messung zur Erfassung von frühen Veränderungen der CF hervorzuheben. Die MRT-Scores korrelieren sowohl mit dem klinischen Gesamtbild als auch dem Krankheitsfortschreiten, sodass eine frühzeitige Therapienotwendigkeit angezeigt wird.

Dem G-BA lagen zur o.g. Erstbewertung die Ergebnisse des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung in der einarmigen Studie VX15-809-115 vor. Die mittlere Reduktion des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung mit LUM/IVA vs. Baseline betrug in der Studie 0,58 Lungenumsätze (95%-KI: [-1,17; 0,02]; p=0,056). Nach insgesamt 120 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der hier in Modul 4A dargestellten Verlängerungsstudie VX16-809-116 zur Studie VX15-809-115 betrug die mittlere Reduktion des LCI_{2,5} vs. Baseline 0,20 Lungenumsätze (95%-KI: [-0,60; 0,99]). Dieses Ergebnis bedeutet gleichzeitig, dass es für die Patienten über ca. 2,5 Jahre hinweg keine Progression der Lungenveränderung gab, welche bei rein symptomatischer Therapie zu erwarten ist. Auch sei hier weiterhin angemerkt, dass die Bestimmung des LCI_{2,5} in den Studien VX15-809-115 und VX16-809-116 jeweils nur bei einer kleinen Subpopulation möglich war (Patienten der „LCI-Substudie“, die zum Screening-Zeitpunkt der Vorgängerstudie VX15-809-115 mind. drei Jahre alt waren und für die die Einwilligung über die Teilnahme an der LCI-Substudie vorlag). Diese Ergebnisse der nicht-vergleichenden Beobachtungsstudien stützen den numerisch deutlich ausgeprägten Behandlungseffekt in der RCT VX16-809-121.

Vor diesem Hintergrund sollten die mittleren Veränderungen und die zusätzlich vorgelegten Responderanalysen des LCI_{2,5} und deren jeweils stark ausgeprägte Trends zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Sinne einer deutlichen, patientenrelevanten Verlangsamung der Progression interpretiert werden. **Die vorgelegten Ergebnisse zum LCI_{2,5} bestätigen den Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren im Anwendungsgebiet A.** Die hier gezeigte, gleiche Effektrichtung im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 Jahren stärkt weiterhin die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde (1).

Morbidität: Mittlere Veränderung des BMI z-Scores

Der BMI z-Score ist in der betrachteten Altersgruppe eine anerkannte Vergleichsbasis für den Ernährungszustand.

Die mittlere absolute Veränderung (zu Woche 48 versus Baseline) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo bezüglich des BMI z-Score war mit einem Wert von 0,41 statistisch

signifikant. Hedges' g für diese Änderung beträgt 0,69 (95%-KI [0,07; 1,31], $p=0,030$). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nicht vor.

Somit liegt unter Lumacaftor/Ivacaftor eine statistisch signifikante Verbesserung der Ernährungssituation für die Kleinkinder im Anwendungsgebiet A vor. Bei früher Intervention können so Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Hinsichtlich der Interpretation der Relevanz ist zu beachten, dass es sich beim BMI z-Score bereits um ein standardisiertes Effektmaß (des BMI) handelt. Die Standardisierung erfolgt hier basierend auf den Verteilungsparametern des BMI gesunder Kinder im gleichen Alter in der Bevölkerung. Obwohl die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls des BMI z-Scores (bzw. des Hedges' g) einen Wert unter dem Schwellenwert von 0,2 ausweist, ist dies im Rahmen dieser explorativen Studie bei den Kleinkindern als relevanter Effekt einzuschätzen, der einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Dies ist u. a. dadurch begründet, dass die begrenzte Fallzahl in der Studie ein breiteres 95%-Konfidenzintervall des Effektschätzers bedingt. Das hier gezeigte Ausmaß der Verbesserung übersteigt (placebokontrolliert) den Effekt, der in der hier zusätzlich dargestellten Studie VX16-809-116 gezeigt werden konnte (dort wurde über 120 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung um einen Wert von 0,27 erreicht; nach 24 Wochen waren es für diese Patienten ein Zugewinn um 0,29 im BMI z-Score). Dabei ist außer dem fehlenden Vergleichsarm in der Studie VX16-809-116 die größere Fallzahl mit LUM/IVA-Behandlung mit $n = 57$ im Vergleich zu $n = 35$ in der Studie VX16-809-121 zu berücksichtigen.

Hinsichtlich der gezeigten Verbesserung des Ernährungszustandes der Kleinkinder soll erwähnt werden, dass die ebenfalls in der Studie VX16-809-121 gezeigten Verbesserungen in den Markern der Pankreasfunktion (z. B. hinsichtlich der FE-1 IRT), die bisher ausschließlich unter Lumacaftor/Ivacaftor und niemals unter BSC gezeigt werden konnten, ebenfalls die Verbesserung der Ernährungssituation belegen. Diesen Effekten haben auch die anwesenden Vertreter der Fachkreise bei der Anhörung zur ersten Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet A besondere Bedeutung beigemessen und als Durchbruch in der Therapie bewertet (12). Auch in der hier ebenfalls dargestellten einarmigen Langzeitstudie VX16-809-116 wurden über eine Behandlungsdauer von 120 Wochen hinsichtlich der FE-1 und des immunreaktiven Trypsinogen (IRT) sehr ausgeprägte und statistisch signifikante Verbesserungen gezeigt, was wegen der Aufrechterhaltung dieser bisher nie dagewesenen Effekte besonders relevant für die Ernährungssituation der Kleinkinder ist.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI z-Score** eine zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Dieser Effekt hinsichtlich des BMI z-Score begründet einen **geringen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als **Hinweis** einzustufen. Die hier gezeigte, gleiche Effektrichtung im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 bzw. 12 Jahren stärkt weiterhin die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde (1).

Morbidität: Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen. Die mittlere absolute Veränderung (Veränderung zu Woche 48 versus Baseline) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo lag in Studie VX16-809-121 bei -26,3 mmol/l und ist statistisch signifikant. Hedges' g für diesen Effekt betrug im Mittel -1,53 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchloridkonzentration. Diese sehr deutliche Änderung des unmittelbar mit der Krankheitsursache verbundenen Parameters wird für diese Patienten ausschließlich unter Lumacaftor/Ivacaftor als kausale Therapie erreicht; unter Placebo ergibt sich über 48 Wochen keine statistisch signifikante mittlere Änderung des für alle Kleinkinder in der Studie zu Baseline hohen Schweißchloridwerts. Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nicht vor.

Reduktionen der Schweißchloridkonzentration in sehr gut vergleichbarer Größe wurden auch in der ebenfalls dargestellten Studie VX16-809-116 beobachtet. Nach 120 Wochen Behandlung betrug die Veränderung unter Lumacaftor/Ivacaftor -29,6 mmol/l. Diese Reduktion (bei nicht vorhandener Kontrollgruppe) war ebenso statistisch signifikant (im Vorher-Nachher-Vergleich), wie die Veränderung um im Mittel -31,7 mmol/l nach 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der Studie VX16-809-121.

Diese Belege, dass Lumacaftor/Ivacaftor bei den Kleinkindern des Anwendungsgebietes A die Schweißchloridkonzentration so deutlich und relevant senkt, belegen erneut die kausale Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor. Die EMA sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchloridkonzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von CFTR-Modulatoren. Auch der G-BA hat in früheren Verfahren – insbesondere auch bei Säuglingen und Kleinkindern – den Stellenwert für die Diagnose stets anerkannt (13-18). Klinische Experten interpretieren die starke Reduktion der Schweißchloridkonzentration in dieser Altersgruppe als Anzeichen für einen mindestens so großen therapeutischen Effekt wie bei den älteren Patientengruppen (12). Diese dargelegten, frühen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration sind daher bedeutend, um die Progression der Erkrankung frühzeitig verlangsamen zu können und damit auch die Prognose bezüglich der Lebensqualität und der Lebenszeit für diese Kleinkinder nachhaltig zu verbessern. Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchloridkonzentration** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT unter zusätzlicher Beachtung des Surrogatparameters wird dies als **Anhaltspunkt** eingestuft. Die im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 bzw. 12 Jahren ähnliche Effektstärke mit statistischer Signifikanz stärkt auch für diesen Endpunkt die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde (1).

Mortalität

In der Studie VX16-809-121 gab es keinen Todesfall im Studienverlauf, sodass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann.

Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters LCI hinsichtlich der Mortalität hingewiesen. Aus dem bezüglich des LCI_{2,5} gezeigten Behandlungseffekt in der Lunge – weiterhin auch im Zusammenhang mit den positiven Effekten bezüglich des BMI z-Score und reduzierter Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen – werden sich nach ausreichender Behandlungszeit unter Lumacaftor/Ivacaftor und insbesondere bei frühestmöglichem Therapiebeginn auch Mortalitätsvorteile bei CF-Patienten in Deutschland zeigen.

Zusätzlich relevant zur Bewertung der Mortalitäts-Prognose liegt eine Modellierung vor, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten beruht. Das Modell zeigt, dass die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Es kann verdeutlicht werden, dass je früher im Leben eines CF-Patienten eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wird, desto größer der resultierende Zugewinn an Lebenszeit ist (19). Eine aktuelle Modifikation des Modells von Rubin et al. 2019, die auch konkrete Schätzwerte für Patienten von 2 bis 5 Jahren ermöglicht, bezieht eine geschätzte mediane Überlebenszeit von 39,9 Jahren für alle CF-Patienten aus dem irischen CF-Register (*Cystic Fibrosis Registry of Ireland* (20)) als Vergleichsbasis ein (21), die die Überlebenszeit für die lediglich mit BSC behandelten CF-Patienten beschreibt (im Originalmodell „Rubin 2019“ (19) wurden hingegen die analogen US-Daten zugrunde gelegt).

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung ab dem zweiten Lebensjahr (d.h. die Patienten des hier relevanten Anwendungsgebietes A) ergibt das Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von 30,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung bei angenommener Therapiepersistenz von 100 %) bzw. von 23,1 Lebensjahren (bei lebenslanger Behandlung und einer Behandlungspersistenz von ca. 77 % in den ersten zwei Behandlungsjahren und anschließender Persistenz von 100 %) (21).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr von mindestens 23 Jahren, bei vollständiger Persistenz sogar 30 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, **weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet. Dies wird besonders deutlich, wenn man sich nochmals vergegenwärtigt, dass die derzeit für alle CF-Patienten zu erwarteten mediane Lebenszeit bei Behandlung mit BSC (d.h. der zVT) lediglich 39,9 Jahre beträgt (Schätzwert aus irischem CF-Register des Jahres 2013 (20)), die dieser Modellierung als Vergleichswert ebenfalls zugrunde liegt (21). Dieser prognostizierte Effekt bezüglich der Lebenszeitverlängerung wird hier nicht zur direkten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, fließt jedoch in die Gesamtschau des Zusatznutzens in nachfolgender Zusammenfassung mit ein.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Bezüglich der Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zVT (BSC) kann festgestellt werden, dass über 48 Wochen erneut eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt werden kann, die sich damit für Lumacaftor/Ivacaftor auf dem Niveau der begleitenden BSC bewegt. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen jedweden Schweregrads, von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, bestehen keine relevanten Unterschiede. Schwere unerwünschte Ereignisse traten insgesamt sehr selten auf. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Bezüglich der geforderten post-hoc Auswertung auf der Ebene von *System Organ Classes* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) des Kodier-Thesaurus MedDRA wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bezüglich der SOC „*Infections and Infestations*“ (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) gefunden, der eine geringere Häufigkeit dieser Ereigniskategorie unter Lumacaftor/Ivacaftor vs. BSC ausweist. Aufgrund der Lage des 95%-Konfidenzintervalls des relativen Risikos und der Tatsache, dass es sich dabei nicht durchgehend um schwere Ereignisse handelt, wird daraus kein Zusatznutzen abgeleitet.

Zusätzlich soll jedoch hervorgehoben werden, dass sich auch aus den Ergebnissen der einarmigen Langzeitstudie VX16-809-116 bei insgesamt 120 Wochen Behandlungsdauer bezüglich des Sicherheits-/Verträglichkeitsprofils bestätigt hat, dass Lumacaftor/Ivacaftor eine sehr gute Sicherheit/Verträglichkeit besitzt. Auch die (vergleichende) PASS VX14-809-108 hat (auf Basis der hier im Modul 4A dargestellten, aktuell vierten Zwischenauswertung über ein Jahr) speziell für die hier relevante Gruppe der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren gezeigt, dass eine sehr gute Verträglichkeit in der Langzeitbetrachtung eines großen Patientenkollektivs mit insgesamt 1.467 Patienten (davon 855 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt) besteht. Die Studie sollte speziell auch das Auftreten von Transaminasen-Erhöhungen untersuchen und es hat sich bisher bestätigt, dass diese mit vergleichbarer Häufigkeit wie in der nicht mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Kohorte der Kleinkinder aufgetreten sind.

Darüber hinaus zeigte die Studie VX14-809-108 in der vierten Zwischenauswertung, statistisch signifikante Reduktionen der pulmonalen Exazerbationen (ohne derzeitige Verfügbarkeit genauer Angaben zum Schweregrad) und der Krankenhauseinweisungen (ohne genaue Angabe der Ursache) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur Vergleichskohorte der Kleinkinder im Indikationsgebiet (Anwendungsgebiet A). Diese Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag (PASS) untermauern die bereits im Rahmen der beiden klinischen Studien VX16-809-121 und VX15-809-115 bzw. VX16-809-116 gezeigten positiven Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor in Bezug auf verbesserte Lungenfunktion (bzw. frühzeitig stabilisierter Lungenfunktion, d.h. vermiedener Verschlechterung) und verbesserter Ernährungssituation.

Somit ist zusammenfassend bezüglich der **Sicherheit/Verträglichkeit ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor** – trotz vorliegenden Trends und einer generell sehr guten Verträglichkeit sowie statistisch signifikanten Reduktionen von pulmonalen Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen (Ergebnisse der nicht-randomisierten, vergleichenden, beobachtenden Kohortenstudie VX14-809-108) – **nicht belegt**.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Aufgrund der zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität ergeben sich auf Basis der positiven Trends beim LCI_{2,5} (zusätzlich gestützt durch numerische Verbesserungen der MRT-Scores der Lunge) und bei der Pankreasfunktion sowie der Verbesserung des BMI z-Scores und der Reduktion der Schweißchloridkonzentration bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** sowie ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein mit Placebo (BSC) vergleichbares Profil für Lumacaftor/Ivacaftor auch in der Langzeitbetrachtung vor. In der Studie VX14-809-108 zeigen sich (vierte Zwischenauswertung über ein Jahr) statistisch signifikante Reduktionen der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen und von Krankenhauseinweisungen unter Lumacaftor/Ivacaftor.

Außerdem trägt zur Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens auch das Ergebnis eines Modells bei, das – ebenfalls auf der Basis der Ergebnisse von Daten aus dem Versorgungsalltag sowie weiterer Daten aus RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor – für die Kleinkinder des Anwendungsgebiets A bei lebenslanger Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, beginnend ab dem 2. Lebensjahr, eine Verlängerung der medianen Lebenszeit um mindestens ca. 23 Jahre (bei einer Persistenz von 77 % in den ersten zwei Behandlungsjahren und anschließender Persistenz von 100 %) und maximal 30 Jahren (bei 100%-iger Persistenz) prognostiziert. Angesichts einer derzeitigen medianen Lebenserwartung von CF-Patienten von 39,9 Jahren kann dieser Effekt als in Richtung eines dramatischen Effekts gehend eingeschätzt werden. Wichtig ist dabei auch das Ergebnis des Modells, dass bei späterem Therapiebeginn mit LUM/IVA, der Zugewinn an Lebenszeit durch die Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung deutlich zurückgeht. Dies ist in Einklang mit der Erkenntnis, dass ein Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren, hier Lumacaftor/Ivacaftor, so frühzeitig im Leben der Patienten wie möglich, den bestmöglichen Therapieeffekt zur Folge haben wird. Dies ist – wie mehrfach diskutiert – durch die Vermeidung frühzeitiger struktureller Organveränderungen sowie zusätzlich durch eine Verlangsamung der Krankheitsprogression bedingt, welche auch der G-BA sowie klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren als bedeutende Therapieziele ansehen (11, 12, 22-24). In der Praxis zeigt sich außerdem, dass je jünger die CF-Patienten sind, desto stärker ausgeprägt ist der krankheitsmodifizierende Effekt durch CFTR-Modulatoren (25).

Diese erneut gezeigte Bedeutung des frühestmöglichen Behandlungsbeginns für die Prognose und Lebensqualität der betroffenen Kleinkinder im Anwendungsgebiet A bestätigt – unterstützt durch die Ergebnisse des dargestellten „Überlebenszeit-Modells“ – den in der Gesamtschau vorhandenen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor bei frühestmöglichem Behandlungsbeginn – auch wenn dieser Zusatznutzen an dem sehr kleinen Patientenkollektiv, wie in der dargestellten explorativen RCT VX16-809-121, nicht in jedem Falle direkt belegt werden konnte.

Zusätzlich trägt weiterhin der bei der Erstbewertung herangezogene Evidenztransfer der Studiendaten der CF-Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren mit der gleichen Mutation, bei denen ein nicht quantifizierbarer bzw. beträchtlicher Zusatznutzen gezeigt werden konnte, auf die jüngere Patientenpopulation der 2- bis 5-Jährigen (1). Die in diesem Modul 4A dargelegten Ergebnisse der Studien VX16-809-121, VX16-809-116 sowie VX14-809-108 für die Kleinkinder und die Studienergebnisse für die Patienten ab einem Alter von 6 bzw. 12 Jahren zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor (2, 26, 27). Somit kann die Evidenz der älteren Populationen auf die Population im vorliegenden Dossier wie bereits in der Erstbewertung übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens weiterhin herangezogen werden.

Diese Aspekte gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Summarisch wird in der Abwägung aller Aspekte und der gezeigten Effekte, deren Stärke und Relevanz der **Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor** gegenüber der zVT **BSC im gesamten Anwendungsgebiet A** als **beträchtlich** eingestuft.

Ergebnissicherheit:

Durch das Vorliegen der Ergebnisse der explorativen, randomisierten, kontrollierten Studie VX16-809-121 konnte Evidenz hoher Qualität herangezogen werden. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential liegen für diese Studie nicht vor.

Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX16-809-116 zusätzliche Hinweise auf die Stabilität der bereits in der Erstbewertung herangezogenen Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor (über 24 Wochen) bei verlängerter Behandlung über insgesamt 120 Wochen ableitbar.

Die PASS VX14-809-108 bestätigt mit der bisherigen vierten Zwischenauswertung über ein Jahr patientenrelevante Verbesserungen bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sowie ein sehr gutes, mit BSC vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil basierend auf Daten aus dem Versorgungsalltag. Es ergeben sich auch bereits signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor bezüglich reduzierter Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber BSC im direkten Vergleich als hoch bewertet, wobei Einschränkungen durch das Verzerrungspotential bei der Evidenz aus nicht-randomisierten Studien und den Daten aus dem Versorgungsalltag einbezogen werden sollten. Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor** im Vergleich zur zVT (BSC).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die zu bewertende RCT wurde ausschließlich an Zentren in Deutschland durchgeführt, über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten und die jeweilige Umsetzung der BSC legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet A auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

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 Zusatznutzen im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für LUM/IVA auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4A des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie LUM/IVA (Orkambi®) besitzt seit November 2015 die europäische Zulassung für Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Seit Januar 2018 ist LUM/IVA auch für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit dem gleichen Genotyp zugelassen. In diesem Dossier wird nun die Zulassungserweiterung für Kleinkinder im Alter von 2 bis einschließlich 5 Jahren adressiert, welche am 15.01.2019 erteilt wurde. Hierzu wurde bereits im Februar 2019 ein Nutzendossier beim G-BA eingereicht (Vorgangsnummer: 2019-02-15-D-432), welches mit einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet wurde (1, 2). Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 01.10.2021 befristet, um im Anschluss, basierend auf den Ergebnissen der zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch laufenden, explorativen, randomisierten klinischen Studie (RCT) VX16-809-121, den Zusatznutzen quantifizieren zu können. Die Ergebnisse aus dem

verblindeten Teil dieser Studie liegen nun vor und werden mit diesem Dossier fristgerecht vorgelegt.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie LUM/IVA bei der Behandlung von Kleinkindern mit CF gegenüber *Best Supportive Care* (BSC) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit LUM/IVA entspricht der in der Zulassung definierten:

Behandlung der CF bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren handelt es sich um die Gabe der Kombinationstherapie aus LUM/IVA. Das Präparat wird als Granulat zweimal täglich (alle 12 Stunden) jeweils ein Beutel zu je 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor (Patienten mit Körpergewicht < 14 kg) bzw. ein Beutel zu je 150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor (Patienten mit Körpergewicht ≥ 14 kg) jeweils zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 200 mg/250 mg bzw. 300 mg/376 mg (LUM/IVA).

Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, sind generell sehr schwer erkrankte Patienten (3-5). Die Krankheitsursache besteht sowohl in einer Einschränkung der Öffnungswahrscheinlichkeit als auch der erheblich reduzierten Anzahl funktionsfähiger CFTR-Chloridionenkanäle.

Zum Zeitpunkt dieser Dossiererstellung bestand neben LUM/IVA keine weitere Therapieoption für Kleinkinder im Anwendungsbiet im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF im vorliegenden Indikationsgebiet ermöglicht. Alle eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als bestmögliche symptomatisch-unterstützende Therapie (BSC). Diese wird an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst und hat eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel (6). Die internationalen Leitlinien, gemäß derer Therapieoptionen kombiniert werden können und sollten, sind weitgehend einheitlich; konkrete empfohlene Stufentherapieschemata gibt es jedoch nicht, und die Therapie der einzelnen Patienten wird angesichts des hochkomplexen Krankheitsbildes individuell bestimmt (7, 8).

Die zVT für die Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von LUM/IVA für die Behandlung von Patienten von 2 bis 5 Jahren mit CF und einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen ist eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BST). Dies entspricht dem

Wortlaut der Festlegung der zVT durch den G-BA aus der Beratung bezüglich LUM/IVA für Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren im Anwendungsgebiet (9, 10). In der Arzneimittel-Richtlinie zur Nutzenbewertung von LUM/IVA im hier relevanten Anwendungsgebiet (Patienten von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen) hat der G-BA die Bezeichnung BSC für die zVT verwendet (1). Der G-BA erklärt in den Tragenden Gründen zum Beschluss, es handele sich „um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu LUM/IVA der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bestimmten zVT ‚bestmögliche symptomatische Therapie (BST)‘. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen“ (1). Aus diesem Grund wird die zVT im vorliegenden Modul 4A und im gesamten Nutzendossier dieses Anwendungsgebietes als BSC bezeichnet.

Zur Indikationserweiterung von LUM/IVA für die Ersteinreichung der Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt. Die gewählte zVT BSC wurde im Rahmen der Beschlussfassung vom G-BA anerkannt (1).

LUM/IVA wird auch im Rahmen der hier vorliegenden Indikation für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren zusätzlich zu BSC gegeben. Damit ist auch in dieser erweiterten Patientenpopulation BSC sowohl Basistherapie als auch zVT.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen, explorativen RCT VX16-809-121 erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Morbidität:

- absolute Veränderung der Magnetresonanztomographie-Scores (MRT-Scores) zu Woche 48 (*MRT Global Chest Score* und dessen Subscores *MRT Morphological Chest Score* und *MRT Perfusion Chest Score*)
- absolute Veränderung des *Lung Clearance Index* (LCI_{2,5}) über 48 Wochen (inkl. Responderanalysen)
- absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48
- absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48
- absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48
- absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen
- absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen
- Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48
- Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48
- Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48

- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 48

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 48
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten

Studientypen

Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens in diesem Modul 4A ist eine RCT, in der das zu bewertende Arzneimittel LUM/IVA mit der zVT verglichen wird.

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 LUM/IVA bei 2- bis 5-jährigen Patienten 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 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 2 Jahre oder > 5 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Lumacaftor 100 mg / Ivacaftor 125 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 150 mg / Ivacaftor 188 mg (Granulat) alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung oder Darreichungsform	2
Vergleichstherapie	alle Interventionen	3	-	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	keine randomisierte kontrollierte Studie	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

Begründung der einzelnen Kriterien:**Patientenpopulation:**

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d.h. der Population der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels. Diese umfasst die Behandlung der CF bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Intervention:

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Demnach ist die orale Einnahme von LUM/IVA 100 mg/125 mg für Kleinkinder < 14 kg Körpergewicht und 150 mg/188 mg für Kleinkinder $\geq$ 14 kg Körpergewicht jeweils im Abstand von 12 Stunden (q12h) vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Für die Behandlung der CF bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation sind, stehen aktuell außer LUM/IVA ausschließlich Therapieansätze zur Symptomlinderung zur Verfügung (BSC). In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten RCT wurden diese bestehenden Therapien zusätzlich zur Behandlung mit LUM/IVA weitergeführt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten führten auch während der Studie ihre individuellen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten fort und erhielten somit BSC (28). Zudem konnten diese Behandlungen im Verlauf der Studie individuell nach aktuellen Bedürfnissen der Patienten weiter angepasst werden. Es wird daher generell nach allen Vergleichsinterventionen gesucht.

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 CF beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp:

Es wird 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 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht auch den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde zur Zulassung neuer Arzneimittel bei CF (29).

Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquellen. 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 05.07.2021 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 (30) 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 (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 05.07.2021 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 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 05.07.2021 nach in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation durchsucht.

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

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. Studien, die im Rahmen weiterer Unterlagen in Abschnitt 4.3.2 dargestellt werden, werden gemäß TREND bzw. STROBE ebenfalls 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 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.

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.

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 für die eingeschlossene RCT 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
- Ethnie (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / andere)
- Abstammung (weiß / andere)
- Region
- Körpergewicht (inkl. z-Score)
- Körpergröße (inkl. z-Score)
- *Body Mass Index* (BMI) (inkl. z-Score)
- *MRT Global Chest Score*
- Schweißchloridkonzentration
- Fäkale Elastase-1
- Einnahme von CF-Medikament(en)

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

Für Studien, deren Ergebnisse zusätzlich in Abschnitt 4.3.2 dargestellt werden, werden die Charakteristika analog dargestellt, sofern sie verfügbar sind.

Patientenrelevante Endpunkte:

Folgende Beschreibung der Endpunkte bezieht sich auf die eingeschlossene RCT VX16-809-121. Ergebnisse von Studien, die in Abschnitt 4.3.2 dargestellt werden, weichen bzgl. der Endpunkte teilweise ab – abhängig von der Verfügbarkeit in den jeweiligen Studien.

➤ **Morbidität**

- **Absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48**
(*MRT Global Chest Score* und dessen Subscores *MRT Morphological Chest Score* und *MRT Perfusion Chest Score*)

Die MRT-Scores sind seit 2012 etablierte und validierte Instrumente zur Beurteilung der strukturellen und funktionellen Lungenveränderungen bei Patienten mit CF (31, 32). Insgesamt wird der Krankheitsverlauf sowie die systematische Erfassung der Lungenveränderungen anhand der drei Scores: *MRT Global Chest Score*, *MRT Morphology Chest Score* und *MRT Perfusion Chest Score* beurteilt. Hierfür werden alle fünf Lungenlappen sowie die Lingula mittels MRT nach den folgenden Parametern beurteilt:

1. Bronchiektasen/Bronchialwandverdickungen
2. „mucus plugging“ (Schleimretentionen)
3. Abszess/Sakkulationen
4. Konsolidierungen
5. Spezielle Auffälligkeiten, wie z.B. Pleuritis oder Pleuraerguss
6. Mosaikmuster
7. Perfusionsanomalien

Für jeden Lungenlappen (und die Lingula) wird für jeden der obigen Parameter anhand einer dreistufigen Bewertungsskala ein Wert wie folgt bestimmt:

- 0 = Fehlen einer Pathologie
- 1 = < 50 % des Lungenlappens betroffen
- 2 = $\geq$ 50 % des Lungenlappens betroffen

Die Summe dieser Werte ergibt schließlich die jeweiligen Werte der einzelnen MRT-Scores (*Global Chest Score*: Parameter 1 – 7, *Morphological Chest Score*: Parameter 1 – 6, *Perfusion Chest Score*: Parameter 7).

Bemerkenswerterweise ist die MRT – welche ohne ionisierende Strahlenbelastung zur Bildgebung genutzt werden kann – bereits bei Säuglingen ab dem 2. Lebensmonat erprobt worden (33) und kann besonders für Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. In einem systematischen Review wurde gezeigt, dass die MRT-Scores sowohl mit dem klinischen Gesamtbild als auch dem Krankheitsfortschreiten korrelieren (34). MRT-Scores korrelieren ebenfalls mit dem *Lung Clearance Index* (LCI) (34) und der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Studie von Schäfer et al. zeigt, dass ein höherer

MRT Score (in leicht modifizierter Form) mit einer rascheren Verschlechterung des FEV₁% assoziiert ist (35).

Alle drei Scores sind als patientenrelevant zu betrachten, da sie als objektives Maß die strukturellen und funktionellen Veränderungen an der Lunge äußerst sensitiv aufzeigen. Somit bilden sie den Krankheitsverlauf gut ab und zeigen die Therapienotwendigkeit an.

- **Absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 48 Wochen inkl. Responderanalysen**

Insbesondere für Kinder mit CF hat sich in den vergangenen ca. zehn Jahren zusätzlich zum FEV₁ immer stärker der LCI als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch praktikabel herauskristallisiert. Die Messung des LCI_{2,5} hat besondere Bedeutung, nicht nur wegen der bekannten Schwierigkeiten, bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung zu realisieren, sondern vor allem, da bei Kindern mit CF die Lungenfunktion, gemessen mittels FEV₁, oft noch nicht merklich reduziert ist, trotzdem aber bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (z.B. MRT oder CT) erkennbar sind und dadurch die Ventilationshomogenität bereits beeinträchtigt ist. Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der LCI als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (36).

Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 70 Jahren gibt (37) – ist inzwischen sehr gut erforscht und von der Gerätetechnik entwickelt, sodass er in der Routine einsetzbar ist (38). Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der *European Respiratory Society* und der *American Thoracic Society* zum Gasauswaschtest (*Multiple-Breath Washout Test*, MBW-Test) (39), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (40). Der LCI ist ein globales Maß der Ventilationsinhomogenität. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“ durch die Ruheatmung) umgewälzt werden muss, um ein bestimmtes Markergas (je nach Verfahren unterschiedliche) auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Lungenumsätze gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5 % (ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken (40). Dieser Wert wird als LCI_{2,5} bezeichnet und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt.

Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme (bzw. mit Markergas markierte) Atemluft zurück als eine gesunde. Speziell in der CF kann mit dem LCI_{2,5} sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden (41), ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Darin ist die prinzipielle Patientenrelevanz des LCI begründet. Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von LUM/IVA bei Patienten im Alter von 6-11 Jahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der CF in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Dies bestätigten klinische Experten auch in der Anhörung des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für Kleinkinder im Alter zwischen 2 bis 5 Jahren: [...]

„diese Methode [steht] zwischenzeitlich in Deutschland auch für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle im Alltag zur Verfügung“ (12). Vor diesem Hintergrund wurde der LCI in den vergangenen Nutzenbewertungen vom G-BA als relevanter Endpunkt herangezogen (1, 11).

Eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patienten konnte für den LCI gezeigt werden (41); der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5 % (42). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (42). So liegt beispielsweise der mittlere LCI-Score bei gesunden Kindern (im Alter zwischen 6 und 16 Jahren) bei 6,5 während er bei Kindern mit CF (im Alter zwischen 6 und 12 Jahren) mit 11,5 bereits deutlich erhöht ist (41) und sich damit auch sehr deutlich außerhalb des Normalbereichs des LCI für diese Altersgruppe (95%-Konfidenzintervall des LCI-Normwertes 5,3 bis 7,3) befindet (43, 44). Spezifisch für Kinder im Vorschulalter (von 2 bis 6 Jahren) wird die Obergrenze des Normalbereichs des LCI mit 8,0 Lungenumsätzen (45, 46), d.h. Werte größer als 8,0 zeigen einen pathologischen Wert an.

Für die in diesem Dossier relevanten Kleinkinder mit CF von 2 bis 5 Jahren sind mittlerweile ebenfalls Daten bekannt. Bei 31 Kleinkindern mit CF im Vorschulalter und einem mittleren Alter von 2,3 Jahren (Range 0,6 bis 3,6 Jahre) wurde ein mittlerer $LCI_{2.5}$ von 6,9 ermittelt (38). Bei 48 Kleinkindern mit CF im Vorschulalter (< 6 Jahre) und einem mittleren Alter von 4,2 Jahren lag ein mittlerer $LCI_{2.5}$ von 9,47 vor (36). Für diese Kinder wurde im Mittel 3,7 Jahre später noch einmal der LCI gemessen und es ergab sich ein mittlerer $LCI_{2.5}$ von bereits 10,26 (36). Damit wird verdeutlicht, dass bereits bei den hier relevanten Kleinkindern deutlich erhöhte LCI-Werte vorliegen, die mit dem Alter weiter ansteigen. Diese Werte gelten für die beiden Stichproben von CF-Patienten, d.h. nicht ausschließlich bei Patienten, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Anteil von Patienten, die homozygot F508del sind, beträgt bei Stahl et al. 2018 45,2 % (38); bei Aurora et al. 2011 waren es 67 % der Kleinkinder in der Stichprobe (36).

Außerdem ist von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kleinkindern, dass die Messung des LCI nicht von der Mitwirkung des Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es beim FEV_1 der Fall ist (40). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.

Bezüglich der Sensitivität ist der LCI der Computertomografie sogar vergleichbar. Er ist empfindlicher als FEV_1 und insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter geeignet (47). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV_1 messbar sind) vorhersagen (48-50) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (36, 46, 47, 50). In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der o.g. Studie bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der FEV_1 z-Score, der FEF_{25-75} z-Score oder der CFQ- R_{Resp} . (Studie wie weiter oben beschrieben (50)). Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit

der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF-Patienten mit normalem FEV₁ (50). Auch die Schwere der CF-Mutation, d.h. der Grad der biologisch verfügbaren CFTR Restaktivität, hat Einfluss auf den LCI sowohl hinsichtlich dessen Höhe als auch der Progressionsgeschwindigkeit (51). Außerdem korreliert der Parameter mit dem Risiko für eine Lungentransplantation sowie für einen frühen Tod (52). Diese Erkenntnisse belegen, dass der LCI multidimensional Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Klinische CF-Experten sind überzeugt, dass „diese Methode bereits im ersten Lebensjahr sensitiv ist, um Veränderungen und Therapieeffekte nachzuweisen.“ (12, 53). Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz des LCI bei Patienten mit CF, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Durch die mittels LCI gegebene frühere Erkennung und daraus resultierende Interventionsmöglichkeit, kann einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegengewirkt werden. Der weitere Abfall wird verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Prognose bezüglich der Lebenserwartung sogar deutlich erhöht. Einem Verlust an Lungenfunktion kann damit frühzeitig entgegengewirkt werden, womit gemessene Abweichungen des LCI vom Normalwert für den Patienten unmittelbar relevant sind (54). Dies konstatierte ebenfalls der G-BA in seinen Beschlussfassungen zu den Nutzenbewertungen für LUM/IVA für Patienten ab dem 6. bzw. 2. Lebensjahr (1, 11).

In diesem Modul 4A werden zusätzlich zur absoluten Veränderung des LCI_{2,5} die Ergebnisse einer Responderanalyse für das Responsekriterium „Verbesserung zu Woche 48 um mind. 15 %“ dargestellt. Der Schwellenwert von 15 % entspricht der klinischen Relevanz im Behandlungsalltag laut Engberink et al. (55) und erfüllt zudem die Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (56).

- **Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48**

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie demnach sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA (29). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (57). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV₁% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV₁%, welches für Kleinkinder nur schwierig messbar ist (57). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu LUM/IVA den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (58). Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert. Die Betrachtung des z-Scores ermöglicht eine objektivierte Einschätzung, inwieweit das normale Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der BMI z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen sein BMI-Messwert vom mittleren BMI-Wert der Referenzpopulation abweicht. Die 15. BMI-Perzentile gilt bei Kindern mit CF

als Grenzwert für Unterernährung, die einer Ernährungsintervention bedarf angesehen wird (was ungefähr einem z-Score von -1 entspricht) (59). Der BMI bzw. der BMI z-Score wurde in früheren G-BA Beschlüssen zu LUM/IVA (einschließlich der Erstbewertung zum hier vorliegenden Anwendungsgebiet A) und zu Ivacaftor als wichtiger und bewertungsrelevanter Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet und diese Einschätzung für die Kombinationsbehandlung LUM/IVA ab 2 Jahren bestätigt (1, 11, 60-63).

- **Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48**
- **Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48**

Ergänzend zum BMI z-Score werden auch die beiden altersbezogenen z-Scores für das Körpergewicht und die Körpergröße als patientenrelevante Endpunkte dargestellt. Die Patientenrelevanz begründet sich dadurch, dass wie auch der BMI die beiden Parameter Körpergewicht und Körpergröße (bzw. deren zugehörigen z-Scores) wichtige Kenngrößen für den Entwicklungszustand bzw. für potenzielle Entwicklungsstörungen sind.

- **Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 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 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 (64). 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 (7). Anhand dieses Parameters wird daher das Ausmaß des Effekts von LUM/IVA auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins beurteilt.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch in anderen Indikationen ein allgemein anerkannter diagnostischer Marker als Surrogatparameter für die Wirksamkeit einer Therapie vom IQWiG und G-BA anerkannt wird. Als Beispiel ist hier die Indikation chronische Hepatitis C zu nennen, in der erstmals 2011 der Endpunkt „dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)“ als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde, obwohl diese Einschätzung nur auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht und keine formale Validierung erfolgte (65). Die Validität dieses Surrogatendpunktes sowie dessen Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens wurde kürzlich in den Nutzenbewertungen von Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir vom IQWiG sowie G-BA erneut bestätigt (66-69). Das IQWiG sowie der G-BA argumentieren dazu, dass die nahezu 100%-ige Ansprechrates, die die Patienten unter einer Therapie mit Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir in der bewertungsrelevanten einarmigen Studie jeweils erreichten, unter beobachtendem Abwarten unwahrscheinlich ist und dass somit auch ohne Vorliegen einer direkt vergleichenden Studie für das SVR ein Vorteil für die jeweiligen Therapien ableitbar sei. Der G-BA hält das SVR sogar für grundsätzlich patientenrelevant.

In der Indikation CF zeigt das Schweißchlorid als anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (70), im Rahmen der Diagnose die Erkrankung direkt an. Die Analyse von Daten eines Patientenregisters konnte ebenso eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen Schweißchlorid und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotyp zeigen (71). Unter BSC ist eine Verbesserung des Schweißchlorids unwahrscheinlich, die Therapie mit CFTR-Modulatoren dagegen bewirkt kausal eine Verbesserung hin zum diagnostischen Grenzbereich, teilweise bis deutlich unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes für die pathologische Chlorid-Konzentration (dieser Schwellenwert beträgt 60 mmol/l). Rapide und nachhaltige Verminderungen der Chloridkonzentration im Schweiß konnten mit CFTR-Modulatoren über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden. Je jünger die Patienten sind, desto stärker ist dieser Effekt. Somit ist das Therapieansprechen und damit die Wirksamkeit unter LUM/IVA über das Schweißchlorid direkt messbar.

Neben der bedeutenden diagnostischen Relevanz hat die Chloridkonzentration im Schweiß auch durch einen möglichen hohen Salzverlust bei CF-Patienten insbesondere im Sommer therapeutische Relevanz. Besonders bei Säuglingen in der Gedeihphase wird eine individuell angepasste, tägliche Kochsalzgabe mit der Nahrung empfohlen (72).

Der Biomarker Schweißchlorid wurde – nach der sukzessiven Evidenzgenerierung über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg – zuvor auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H- oder einer Gating-Mutation von der EMA für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen. Die EMA sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchloridkonzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von CFTR-Modulatoren (73).

Auch der G-BA hat in früheren Verfahren – insbesondere auch bei Säuglingen und Kleinkindern - den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt. Der G-BA führt aus, dass die Schweißchloridwerte „die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.“ (13-18). Die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration wird daher als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich der Morbidität eingestuft.

- **Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen**

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt. Der Laborwert ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die diesbezügliche Prognose und die Behandlung von CF-Patienten (74). Hierbei zeigen Werte von $< 200 \mu\text{g/g}$ eine Pankreasinsuffizienz und Werte von $< 50 \mu\text{g/g}$ bei Patienten mit CF eine schwere Pankreasinsuffizienz an; Werte $> 200 \mu\text{g/g}$ gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin (74, 75). Für die fäkale Elastase-1 (FE-1) gilt, je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung. Verbesserungen der FE-1 zeigen daher eine potentielle Verbesserung der Pankreasfunktion, welche sich wiederum unterstützend auf den ernährungsphysiologischen Status auswirkt. In der Anhörung zur ersten

Nutzenbewertung zu LUM/IVA in diesem Anwendungsgebiet A haben ärztliche Fachvertreter besonders betont, dass durch die Behandlung mit LUM/IVA erstmalig eine Verbesserung der Pankreasfunktion, nachgewiesen durch die Erhöhung der FE-1, erreicht wurde, die unter BSC niemals gezeigt werden konnte. Dies sei ein Durchbruch in der Therapie und besonders dann erfolgsversprechend, wenn so frühzeitig wie möglich mit Behandlung begonnen werden kann (12).

- **Pulmonale Exazerbationen bis Woche 48**

Bei pulmonalen Exazerbationen bei Patienten mit CF handelt es sich um neu auftretende oder Verschlechterungen von Beschwerden und Symptomen, die häufig aggressive Behandlungsmaßnahmen notwendig machen (inkl. i.v. Antibiotikagabe und/oder Krankenhausaufenthalte).

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Tod (76-79). Die Häufigkeit dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden (76). Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wurde vom G-BA in früheren Verfahren bereits als Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird (60-62). Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer früheren G-BA Beratung zu LUM/IVA die Häufigkeit von Exazerbationen bereits als Endpunkt charakterisiert, der mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (58).

Folgende Operationalisierungen für pulmonale Exazerbationen werden in diesem Dossier dargestellt:

- Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48
- Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48
- Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48

➤ **Mortalität**

- **Mortalität bis Woche 48**

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

➤ **Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit:**

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48**
- **Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten**

Ereignisse, die als infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF kodiert wurden, werden in der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse als eigener Endpunkt dargestellt werden und gemäß den Vorgaben des G-BA erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse (wie z. B. Exazerbation), falls bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, für die Nutzenbewertung auszuschließen sind.

Zusätzlich zu den allgemeinen unerwünschten Ereignissen werden auch für die schweren unerwünschten Ereignisse (Grad 3 bzw. 4), für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und für die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, 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 in Anhang 4-G dargestellt. Dasselbe gilt auch für die geforderten Auswertungen nach Schweregrad.

Unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Studiaauswertung gemäß MedDRA, Version 23.1, 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 48 (Ende der randomisierten Phase der eingeschlossenen RCT) 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 (56) 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 Endpunkte, die über die Zeit mittels *Time-To-Event* Analysen ausgewertet werden, werden als Effektschätzer *Hazard Ratios* mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet sowie Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

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 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.

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da lediglich eine RCT eingeschlossen wurde.

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.

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.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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 4.3.1.3.20).

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.

A priori waren im statistischen Analyseplan keine Subgruppenanalysen für die eingeschlossene RCT geplant. Im Rahmen dieser Dossiererstellung wurden nachträglich Subgruppenanalysen für den Faktor „Baseline LCI_{2,5}“ durchgeführt. Als Trennpunkt wurde der Median der LCI_{2,5}-Verteilung bei Baseline gewählt (8,02). Dieser spiegelt den Schweregrad der Erkrankung für die untersuchten Kleinkinder wider. Übliche Subgruppenfaktoren wie „Alter“ oder „Geschlecht“ wurden nicht untersucht, da sie für das Kollektiv der 2- bis 5-jährigen Patienten als nicht relevant anzusehen sind. Da die eingeschlossene Studie VX16-809-121 ausschließlich an Studienzentren in Deutschland durchgeführt wurde, ist auch der Faktor „Region“ obsolet.

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 (56) 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.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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.

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.

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-4: 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
VX16-809-121	nein	ja	laufend	Part 1: 48 Wochen (randomisiert) Part 2: 48 Wochen (offen)	Part 1: LUM/IVA 100mg/125mg oral q12h (Patienten < 14 kg), LUM/IVA 150mg/188mg oral q12h (Patienten ≥ 14 kg), Placebo q12h oral Part 2: LUM/IVA 100mg/125mg oral q12h (Patienten < 14 kg), LUM/IVA 150mg/188mg oral q12h (Patienten ≥ 14 kg)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 12.07.2021 wieder.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

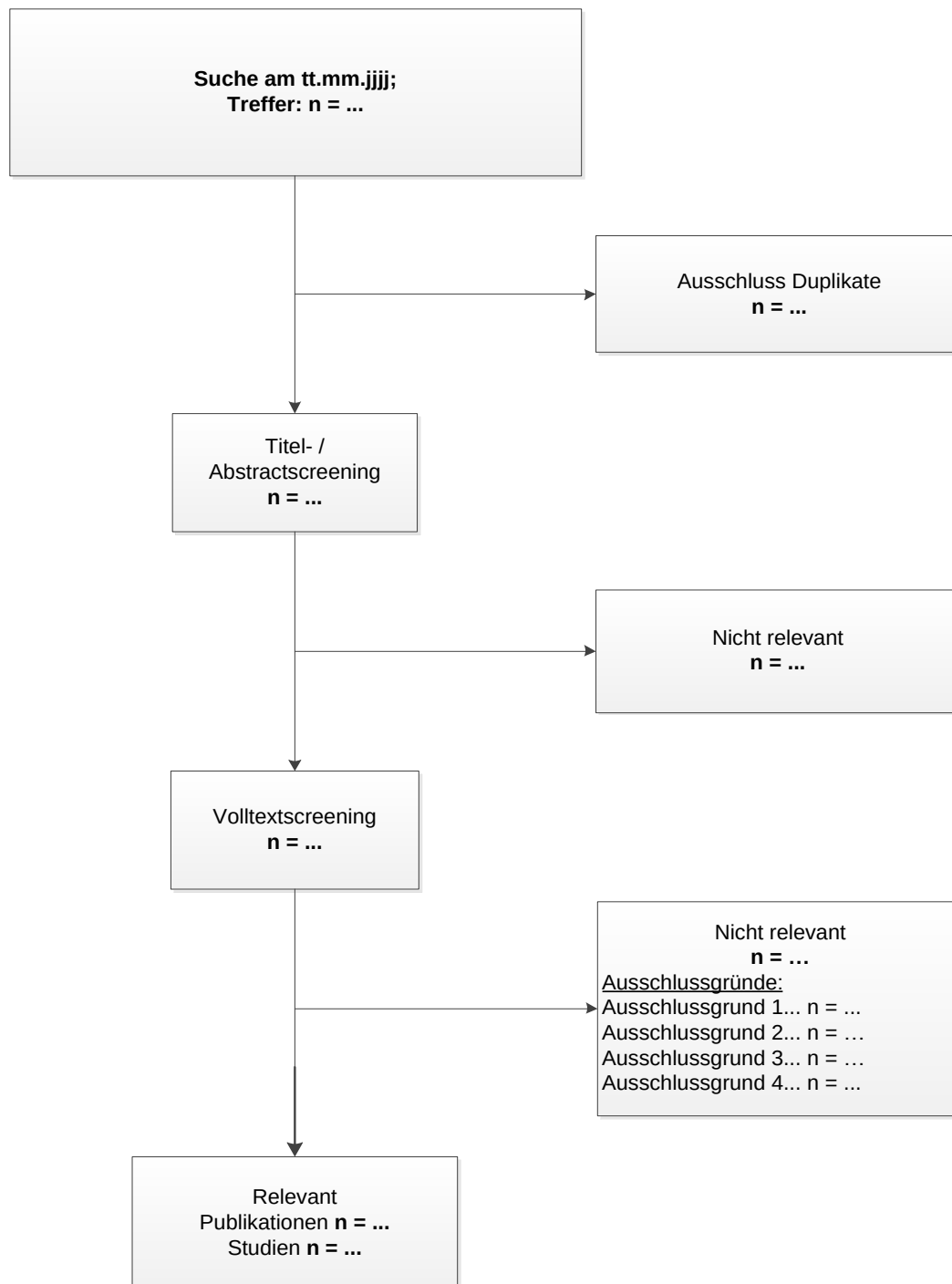
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



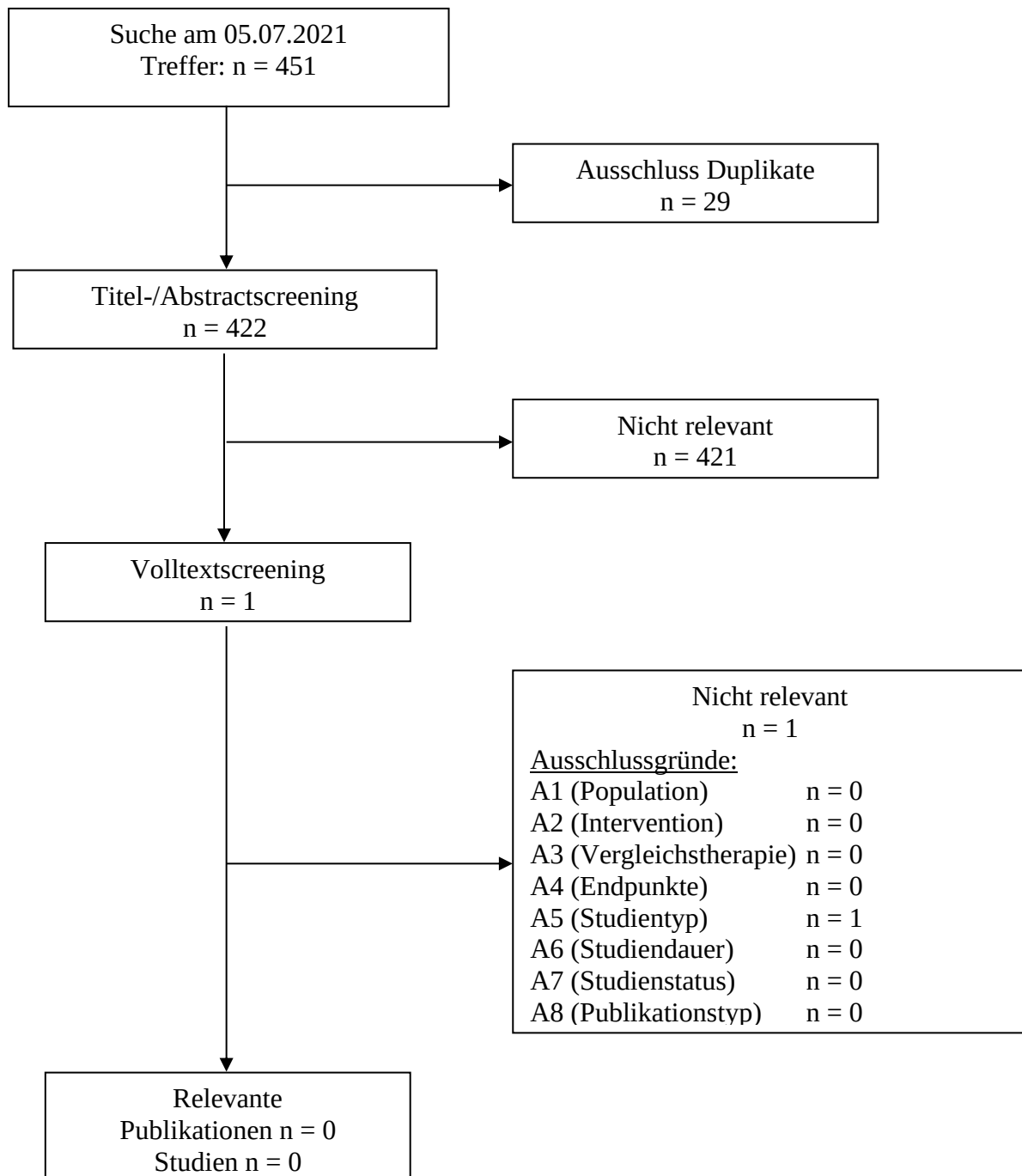


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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 4-6: 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)
VX16-809-121	NCT03625466 (80) EudraCT 2017-003761-99 (81)	ja	nein	laufend
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 4-6 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 05.07.2021 durchgeführt.

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 4-4) 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 4-7: 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 / Studienergebnisdatenbanken 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 4-7 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.

Die Suche wurde am 05.07.2021 durchgeführt.

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 4-8: 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])
VX16-809-121	nein	ja	nein	ja (82)	ja (80, 81)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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 4-9: 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
VX16-809-121	RCT, doppelblind, parallel, explorativ, zweiteilig mit offener, einarmiger Verlängerungsphase	CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die F508del homozygot im CFTR-Gen sind	LUM/IVA (n=35) Placebo (n=16)	Screeningphase: 28 Tage randomisierte Behandlung (Part 1): 48 Wochen (Datenschnitt: 09.10.2020) einarmige Verlängerungsphase (Part 2): 48 Wochen + Safety Follow-Up: 2 Wochen	5 Zentren in Deutschland Part 1: 08/2018 – 10/2020 Part 2: läuft noch	MRT-Score: <i>Global Chest Score</i> ; LCI _{2,5} , MRT-Scores (<i>Morphological Chest Score</i> , <i>Perfusion Chest Score</i>), Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Schweißchlorid, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen, Laborwerte (u.a. Mikrobiologie, fäkale Elastase-1, immunreaktives Trypsinogen), LCI _{5,0} , Vitalzeichen, ophthalmologische Untersuchung, unerwünschte Ereignisse
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CF = zystische Fibrose, CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, MRT = Magnetresonanztomographie, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index						

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

Studie	LUM/IVA	Placebo ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX16-809-121	LUM/IVA 100 mg/125 mg q12h (Körpergewicht < 14 kg ^b) als Granulat bzw. LUM/IVA 150 mg/188 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg ^b) als Granulat	entsprechendes Placebo-Granulat	randomisierte Behandlungsdauer: 48 Wochen (Part 1), einarmige Verlängerungsphase über weitere 48 Wochen, in der alle Patienten mit LUM/IVA behandelt wurden (Part 2) während der gesamten Studiendauer: Beibehaltung oder Anpassung der Vorthherapie (BSC)
^a Placebo-Arm war nur in Part 1 (48 Wochen randomisierte Behandlung) relevant. ^b Körpergewicht zum Zeitpunkt des Screenings. Dosiserhöhungen waren möglich, falls das Körpergewicht an zwei aufeinanderfolgenden Besuchen ≥ 14 kg betrug. Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden, BSC = Best Supportive Care			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

	Studie VX16-809-121 (Part 1)	
	LUM/IVA N=35	Placebo N=16
Geschlecht, n (%)		
männlich	24 (68,6)	9 (56,3)
weiblich	11 (31,4)	7 (43,8)
Alter bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD [Jahre]	4,2 $\pm$ 1,0	4,2 $\pm$ 1,0
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	35 (100,0)	16 (100,0)
Abstammung, n (%)		
weiß	35 (100,0)	16 (100,0)
Körpergewicht bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD [kg]	17,1 $\pm$ 2,6	17,3 $\pm$ 4,0
Körpergröße bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD [cm]	105,2 $\pm$ 7,9	104,1 $\pm$ 9,4
BMI bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD [kg/m ²]	15,41 $\pm$ 1,28	15,77 $\pm$ 1,49
z-Score des Körpergewichts bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD	0,06 $\pm$ 0,92	0,02 $\pm$ 1,19
z-Score der Körpergröße bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD	0,36 $\pm$ 1,06	0,08 $\pm$ 1,24
BMI z-Score bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD	-0,25 $\pm$ 1,14	0,06 $\pm$ 1,03
MRT Global Chest Score bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD	17,7 $\pm$ 9,67	21,4 $\pm$ 9,34
Schweißchloridkonzentration bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD [mmol/l]	104,0 $\pm$ 16,65	100,6 $\pm$ 7,93
Fäkale Elastase-1 bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD [μ g/g]	26,64 $\pm$ 77,06	8,72 $\pm$ 4,88
Einnahme von CF-Medikament(en) bei Baseline, n (%)		
ja	35 (100,0)	16 (100,0)
nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Quellen: Tabellen 10-2 und 10-3 im Studienbericht sowie Tabellen 1.5.1 und 2.1.7 in den Zusatzanalysen		
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, BMI = Body Mass Index		

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. Alle Patienten waren kaukasischer Abstammung (> 90 %). Dies und der Umstand, dass die Studie ausschließlich an Zentren in Deutschland durchgeführt wurde, gewährleisten die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-12 zeigt einen Überblick über die Beobachtungsdauer pro Endpunkt. Diese sind jeweils sehr ausgeglichen und liegen im Mittel bei ca. 47 bis 49 Wochen.

Tabelle 4-12: Beobachtungsdauer der maßgeblichen Endpunkte in Studie VX16-809-121 (Part 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie VX16-809-121 (Part 1)	LUM/IVA N=35	Placebo N=16
Insgesamt, Mittelwert ± SD [Wochen]	47,7 ± 6,0	48,9 ± 2,3
MRT Score, Mittelwert ± SD [Wochen]	47,5 ± 6,1	48,7 ± 2,3
LCI _{2,5} , Mittelwert ± SD [Wochen]	47,0 ± 6,8	48,1 ± 3,8
BMI, Mittelwert ± SD [Wochen]	47,2 ± 6,4	48,9 ± 2,3
Schweißchloridkonzentration, Mittelwert ± SD [Wochen]	47,6 ± 5,5	48,6 ± 2,3
Pulmonale Exazerbationen, Mittelwert ± SD [Wochen]	47,7 ± 6,0	48,9 ± 2,3
Fäkale Elastase-1, Mittelwert ± SD [Wochen]	46,4 ± 6,9	48,6 ± 2,3
Quelle: Tabelle 1.1.1 in den Zusatzanalysen Abkürzungen: SD = Standardabweichung, LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, MRT = Magnetresonanztomographie, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index		

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. Daraus sind die Anpassungen der relevanten Bestandteile von BSC im Studienverlauf ersichtlich.

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

	Studie VX16-809-121 (Part 1)	
	LUM/IVA N=35	Placebo N=16
Antibiotika insgesamt		
laufende Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	8 (22,9)	0 (0,0)
nein	27 (77,1)	16 (100,0)
Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> von allen Patienten:		
ja	27 (77,1)	15 (93,8)
nein	8 (22,9)	1 (6,3)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:		
ja	19 (70,4)	15 (93,8)
i.v. Antibiotika		
laufende i.v. Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	35 (100,0)	16 (100,0)
i.v. Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> von allen Patienten:		
ja	4 (11,4)	1 (6,3)
nein	31 (88,6)	15 (93,8)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:		
ja	1 (3,7)	1 (6,3)
Quellen: Tabellen 1.2.1 und 1.2.2 in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G		

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

	Studie VX16-809-121 (Part 1)	
	LUM/IVA N=35	Placebo N=16
laufende Physiotherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	26 (74,3)	14 (87,5)
nein	9 (25,7)	2 (12,5)
Patienten, die Physiotherapie <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)		
	1 (11,1)	0 (0,0)
Quellen: Tabellen 1.3.1 und 1.3.2 in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G		

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

	Studie VX16-809-121 (Part 1)	
	LUM/IVA N=35	Placebo N=16
inhalative Medikation insgesamt		
laufende inhalative Medikation <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	34 (97,1)	16 (100,0)
nein	1 (2,9)	0 (0,0)
Patienten, die inhalative Medikation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	1 (100,0)	0 (0,0)
Mukolytika		
laufende Mukolytika-Medikation <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	34 (97,1)	16 (100,0)
nein	1 (2,9)	0 (0,0)
Patienten, die Mukolytika <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	1 (100,0)	0 (0,0)
Bronchodilatoren		
laufende Bronchodilatation <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	28 (80,0)	13 (81,3)
nein	7 (20,0)	3 (18,8)
Patienten, die Bronchodilatation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	6 (85,7)	2 (66,7)
Quellen: Tabellen 1.4.1 bis 1.4.6 in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G		

Die vorstehenden Detaildarstellungen zur bestehenden Therapie zu Studienbeginn (Baseline) und als Begleittherapie im Studienverlauf belegen, dass in der Studie VX16-809-121 Patienten eingeschlossen wurden, die einen hohen Bedarf an den wichtigsten Medikamenten hatten, die wesentliche Bestandteile der 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 VX16-809-121 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			
VX16-809-121 (Part 1)	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 vorab mittels eines computergenerierten Randomisierungs-codes erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, sodass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX16-809-121 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 VX16-809-121 (Part 1)
Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48	ja
Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 48 Wochen inkl. Responderanalysen	ja
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48	ja
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48	ja
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen	ja
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	ja
Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	ja
Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	ja
Mortalität bis Woche 48	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48 – 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 MRT-Scores zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Bei Baseline sowie zu Woche 48 wurden MRT-Untersuchungen durchgeführt. Die MRT-Scores sind Instrumente zur Erfassung der strukturellen und funktionellen Veränderungen der Lunge bei CF-Patienten (31, 32). Für alle fünf Lungenlappen sowie die Lingula werden die MRT-Aufnahmen jeweils nach den folgenden Parametern beurteilt: 1. Bronchiektasen/Bronchialwandverdickungen 2. „mucus plugging“ (Schleimretentionen) 3. Abszess/Sakkulationen 4. Konsolidierungen 5. Spezielle Auffälligkeiten, wie z.B. Pleuritis oder Pleuraerguss 6. Mosaikmuster 7. Perfusionsanomalien Für jeden Lungenlappen (und Lingula) wird für jeden der obigen Parameter anhand einer dreistufigen Bewertungsskala ein Wert wie folgt bestimmt: • 0 = Fehlen einer Pathologie • 1 = < 50 % des Lungenlappens betroffen • 2 = ≥ 50 % des Lungenlappens betroffen Die Summe dieser Werte ergibt schließlich die jeweiligen Werte der einzelnen MRT-Scores. Dabei gilt, dass je höher der Wert, desto schlechter der Zustand der Lunge. Die drei Scores unterscheiden sich in der Berücksichtigung der sieben oben aufgeführten Parameter: • MRT Global Chest Score: Summe der Werte für die Parameter 1 bis 7 (Wertebereich: 0 - 84) • MRT Morphology Chest Score: Summe der Werte für die Parameter 1 bis 6 (Wertebereich: 0 - 72) • MRT Perfusion Chest Score: Wert des Parameters 7 (Wertebereich: 0 - 12) In diesem Abschnitt wird für alle drei Scores jeweils die mittlere absolute Veränderung der MRT-Scores von Baseline zu Woche 48 dargestellt. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g jeweils als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i>.

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 MRT-Scores zu Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 MRT-Scores zu Woche 48 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 MRT-Scores zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie VX16-809-121 (Part 1)	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges‘ g Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			
MRT Global Chest Score							
LUM/IVA	34	17,65±9,67	32	16,00±9,41	-1,72±6,57	-1,45 [-5,51; 2,61]	-0,22 [-0,84; 0,40]
Placebo	15	21,40±9,34	15	21,13±11,05	-0,27±6,13	p=0,475	p=0,476
MRT Morphological Chest Score							
LUM/IVA	34	13,65±7,33	32	12,75±6,99	-1,06±4,56	-0,13 [-3,02; 2,76]	-0,03 [-0,65; 0,59]
Placebo	15	17,00±7,59	15	16,07±9,50	-0,93±4,67	p=0,929	p=0,929
MRT Perfusion Chest Score							
LUM/IVA	34	4,00±2,83	32	3,25±2,70	-0,66±2,52	-1,16 [-2,73; 0,42]	-0,44 [-1,06; 0,17]
Placebo	16	4,31±2,41	16	4,81±2,17	0,50±2,63	p=0,147	p=0,151
Quellen: Tabelle 2.1.1 bis 2.1.3 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung							

Für alle drei Scores gilt, dass sich die mittleren Werte im Studienverlauf mit einer positiven Tendenz unter LUM/IVA verändern. Der positive Behandlungseffekt ist beim *MRT Global Chest Score* und *MRT Perfusion Chest Score* numerisch deutlich ausgeprägt, aber es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Dazu ist hervorzuheben, dass es sich um eine explorative Studie handelt, da die Studie aus praktischen Durchführbarkeitsargumenten in dieser Population von Kleinkindern nicht als konfirmatorische Studie mittel frequentistischer Fallzahlplanung gepowert war, sondern es wurde ein bayesianischer Ansatz zur Fallzahlbegründung herangezogen. Daher war a priori nicht geplant, einen Behandlungseffekt zugunsten LUM/IVA bei kontrollierten Irrtumswahrscheinlichkeiten nachweisen zu können.

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.

Nicht relevant.

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 Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 48 Wochen inkl. 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 4-21: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 48 Wochen inkl. Responderanalysen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Der <i>Lung Clearance Index</i> (LCI) gilt als Marker für Veränderungen in den kleinsten Atemwegen (membranöse Bronchiolen). Der LCI wird mittels des sog. <i>Multiple-Breath Washout Tests</i> (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Der Patient atmet reinen Sauerstoff ein und es wird gemessen, wie viele Lungenumsätze nötig sind, bis der Stickstoff (N₂), der sich physiologisch im Gewebe befindet, „ausgewaschen“ ist, d.h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI_{2,5} gibt die Anzahl der Lungenumsätze an, bis nur noch 2,5 % (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind. In der Studie wurden beim Screening, zu Studienbeginn, zu Woche 12, 24, 36 und 48 jeweils mehrere Messungen durchgeführt anhand derer Ergebnisse ein LCI_{2,5}-Wert bestimmt wurde. Während der Screeningphase konnte der MBW-Test sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation und vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des LCI_{2,5} von Baseline über 48 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit den Variablen Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Des Weiteren werden die Ergebnisse einer Responderanalyse dargestellt. Ein Patient gilt darin als „Responder“, falls sich sein LCI_{2,5} zu Woche 48 um mind. 15 % verbessert hat. Der Schwellenwert von 15 % entspricht der klinischen Relevanz im Behandlungsalltag laut Engberink et al. (55) und erfüllt zudem die Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (56). Es werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i>.

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: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 48 Wochen inkl. 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 des LCI_{2,5} über 48 Wochen inkl. 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 4-23: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 48 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie VX-16-809-121 (Part 1)	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 48 Wochen	Mittlere Änderung über 48 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert
LUM/IVA	35	8,86±2,01	32	8,32±1,64	-0,68±1,68	-0,70 [-1,48; 0,07]	-0,54 [-1,15; 0,07]
Placebo	16	8,97±2,42	15	8,99±2,36	-0,07±1,23	p=0,075	p=0,081
Quelle: Tabelle 2.1.4 in den Zusatzanalysen							
MMRM: Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							

Im LUM/IVA-Arm sinkt der mittlere Wert um ca. 0,7 Lungenumsätze, während unter Placebo kein wesentlicher Unterschied zu sehen ist. Der Unterschied ist numerisch deutlich, aber nicht statistisch signifikant. Das Ausmaß dieses Behandlungseffekts liegt damit in der gleichen Größenordnung wie er bereits in der einarmigen Studie VX15-809-115 über 24 Wochen Behandlungsdauer gezeigt wurde, die Basis der initialen Nutzenbewertung von LUM/IVA durch den G-BA war.

Nachfolgend werden separat durchgeführte Responderanalysen unter Verwendung einer mindestens 15-prozentigen Verbesserung von Baseline als Response-Kriterium (in Übereinstimmung mit der klinischen Relevanz im Behandlungsalltag (55) und mit den Vorgaben der Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG (56)) dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Veränderung des LCI_{2,5} zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	8 (22,9)	1 (6,3)	3,66 [0,50; 26,83] 4,44 [0,51; 39,03] 16,6% [-1,7%; 34,9%]
Quelle: Tabelle 2.1.14 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Responderrate ist unter LUM/IVA um knapp 17 Prozentpunkte höher als im Placeboarm (22,9 % vs. 6,3 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant, jedoch ein bemerkenswertes Signal für eine erhöhte Response unter LUM/IVA im Vergleich zu Placebo über 48 Wochen.

Hierzu soll jedoch erläutert werden, dass es sich bei dieser explorativen Studie um eine logistisch sehr komplizierte und in dieser sehr jungen Altersgruppe im Anwendungsgebiet vermutlich einmaligen RCT handelt. So war allein deren Durchführbarkeit an bestimmten CF-Zentren, die zusätzlich über eine spezialisierte MRT-Bildgebung verfügen, eine sehr hohe Hürde, die mit der Vorlage der Ergebnisse als erfolgreich gemeistert eingeschätzt werden kann. Jedoch konnte die Fallzahl dieser RCT an Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren nicht im klassischen Sinne als konfirmatorische Studie geplant werden. Daher ist die Studie auch zutreffend als explorative Studie bezeichnet worden.

Die Fallzahl für die Studie wurde auf der Basis von Durchführbarkeitsaspekten festgelegt, die als maximal möglich für die Durchführung dieser RCT ausschließlich in Deutschland erschien. Zur Illustration des möglichen Studienergebnisses bezüglich des primären Endpunktes, des *MRT Global Chest Score*, wurde im Studienprotokoll - mittels eines bayesianischen Ansatzes -

lediglich die Berechnung der a posteriori Wahrscheinlichkeit für eine Überlegenheit im LUM/IVA-Arm im Vergleich zu Placebo vorgenommen. Dieser Ansatz ist jedoch nicht mit einer frequentistischen, konfirmatorischen Fallzahlplanung zu vergleichen und insofern lag a priori auch keine geplante Power für den LCI_{2,5} (und andere patientenrelevante Endpunkte) vor, einen vorhandenen Behandlungseffekt zugunsten LUM/IVA bei kontrollierten Irrtumswahrscheinlichkeiten nachweisen zu können.

Vor diesem Hintergrund sollten die mittleren Veränderungen des LCI_{2,5} und der zusätzlich vorgelegten Responderanalysen und deren jeweils patientenrelevante, deutlich ausgeprägte Trends zugunsten von LUM/IVA interpretiert werden.

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.3 Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Die Berechnung des BMI erfolgte bei Baseline, zu Tag 15, zu Woche 12, 24, 36 und 48. 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: http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm. Der BMI z-Score berechnet sich nach folgender Formel: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$ 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. Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung. In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des BMI z-Score von Baseline zu Woche 48 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit den Variablen Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i>.

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 des BMI z-Score zu Woche 48 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 4-27: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie VX16-809-121 (Part 1)	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48	Mittlere Änderung zu Woche 48
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert
LUM/IVA	35	-0,25±1,14	32	0,01±0,90	0,20±0,61	0,41	0,69
Placebo	16	0,06±1,03	16	-0,18±1,20	-0,24±0,58	[0,05; 0,77] p=0,027	[0,07; 1,31] p=0,030

Quelle: Tabelle 2.1.5 in den Zusatzanalysen

MMRM: Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte

Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

Während der BMI z-Score im LUM/IVA-Arm im Mittel um 0,2 Punkte ansteigt, sinken die mittleren Werte unter Placebo um 0,24 Punkte. Dieser Behandlungseffekt ist statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA ($p=0,030$ für Hedges' g).

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.4 Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Die Messung des Körpergewichts erfolgte bei Baseline, zu Tag 15, zu Woche 12, 24, 36 und 48. Der z-Score des Körpergewichts ist geschlechts- und altersadjustiert und wird analog zum BMI z-Score berechnet (s. Abschnitt 4.3.1.3.3). In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des z-Score des Körpergewichts von Baseline zu Woche 48 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit den Variablen Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i>.

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 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 4-30: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie VX16-809-121 (Part 1)	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48	Mittlere Änderung zu Woche 48
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert
LUM/IVA	35	0,06±0,92	32	0,19±0,91	0,13±0,39	0,18	0,47
Placebo	16	0,02±1,19	16	-0,04±1,05	-0,07±0,33	[-0,05; 0,40] p=0,126	[-0,14; 1,09] p=0,127

Quelle: Tabelle 2.1.6 in den Zusatzanalysen

MMRM: Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte

Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

Während der z-Score des Körpergewichts im LUM/IVA-Arm im Mittel um 0,13 Punkte ansteigt, sinken die mittleren Werte unter Placebo um 0,07 Punkte. Dieser beobachtete Behandlungseffekt zugunsten von LUM/IVA 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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.5 Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Die Messung der Körpergröße erfolgte bei Baseline, zu Tag 15, zu Woche 12, 24, 36 und 48. Der z-Score der Körpergröße ist geschlechts- und altersadjustiert und wird analog zum BMI z-Score berechnet (s. Abschnitt 4.3.1.3.3). In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des z-Score der Körpergröße von Baseline zu Woche 48 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit den Variablen Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i>.

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 des z-Scores der Körpergröße zu Woche 48 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 4-33: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie VX16-809-121 (Part 1)	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48	Mittlere Änderung zu Woche 48
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert
LUM/IVA	35	0,36±1,06	32	0,40±1,07	0,09±0,36	-0,01 [-0,21; 0,19]	-0,02 [-0,63; 0,58]
Placebo	16	0,08±1,24	16	0,18±1,25	0,10±0,27	p=0,939	p=0,938

Quelle: Tabelle 2.1.7 in den Zusatzanalysen

MMRM: Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte

Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

Die mittleren Änderungen sind mit einer Zunahme um jeweils ca. 0,1 Punkte in beiden Studienarmen vergleichbar. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.6 Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Zu Studienbeginn sowie zu Woche 24 und 48 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Es wurden jeweils zwei Proben genommen (d.h. eine pro Arm). 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. Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität. In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline über 48 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit den Variablen Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i>.

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 in einem Zentrallabor analysiert. Die Mitarbeiter dort hatten 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 Schweißchloridkonzentration über 48 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 4-36: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie VX16-809-121 (Part 1)	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [mmol/l]	Mittlere Änderung über 48 Wochen	Mittlere Änderung über 48 Wochen
	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]		Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert [mmol/l]	Hedges' g Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert
LUM/IVA	34	104,01±16,65	32	77,77±16,65	-25,61±20,23	-26,29	-1,53
Placebo	16	100,59±7,93	16	101,88±9,16	1,28±10,97	[-36,58; -15,99] p<0,001	[-2,21; -0,85] p<0,001
Quelle: Tabelle 2.1.8 in den Zusatzanalysen							
MMRM: Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							

Während sich die mittleren Werte im Placeboarm über 48 Wochen kaum verändern, sinkt die Schweißchloridkonzentration unter LUM/IVA im Mittel um knapp 26 mmol/l. Mit einem durch diese Senkung erreichten Mittelwert der Schweißchloridkonzentration nach 48 Wochen Behandlung mit LUM/IVA weisen die Patienten unter dieser Behandlung bereits Schweißchloridkonzentrationen auf, die im Mittel nur noch geringfügig oberhalb des diagnostischen Schwellenwertes von 60 mmol/l liegen. Dieser statistisch signifikante Behandlungseffekt ist damit deutlich klinisch relevant zugunsten von LUM/IVA ($p < 0,001$), was auch durch Hedges' g untermauert wird.

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.7 Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Die Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung des fäkalen Elastase-1 Werts erfolgte während der Screeningperiode, zu Woche 12, 24, 36 und 48. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt. Die fäkale Elastase-1 wird in µg/g gemessen. In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte von Baseline über 48 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit den Variablen Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i>.

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 in einem Zentrallabor analysiert. Die Mitarbeiter dort hatten 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 fäkalen Elastase-1 über 48 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 Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie VX16-809-121 (Part 1)	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [µg/g]	Mittlere Änderung über 48 Wochen	Mittlere Änderung über 48 Wochen
	N	Mittelwert ± SD [µg/g]	N	Mittelwert ± SD [µg/g]		Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert [µg/g]	Hedges' g Differenz LUM/IVA - Placebo [95%-KI] p-Wert
LUM/IVA	33	26,64±77,06	30	74,52±136,74	49,25±98,38	31,77	0,48
Placebo	16	8,72±4,88	16	8,28±3,13	-0,44±1,75	[-8,02; 71,56] p=0,115	[-0,13; 1,09] p=0,120
Quelle: Tabelle 2.1.9 in den Zusatzanalysen							
MMRM: Behandlung, Visit und Behandlung×Visit als feste Effekte							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							

Während sich die mittleren Werte im Placeboarm über 48 Wochen kaum verändern, steigen die Werte unter LUM/IVA im Mittel um knapp 50 µg/g. Dieser Unterschied zeigt den Therapieeffekt von LUM/IVA deutlich an – der unter BSC komplett ausbleibt - ist jedoch auf Basis der in der Studie dafür nicht geplanten Fallzahl nicht statistisch signifikant. In dem Zusammenhang sei jedoch an den explorativen Charakter der Studie erinnert, die nicht dafür gepowert war, einen vorhandenen Behandlungseffekt zugunsten LUM/IVA bei kontrollierten Irrtumswahrscheinlichkeiten nachweisen zu können.

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.8 Endpunkt Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als die Notwendigkeit einer neuen oder veränderten Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) und das Auftreten mind. eines Kriteriums der Liste A (s.u.) oder mind. zwei Kriterien der Liste B (s.u.) innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Antibiotikabehandlung. Liste A: • Abnahme der Lungenfunktion (FEV₁) um mind. 10 % vom höchsten Wert in den vorangegangenen sechs Monaten • Sauerstoffsättigung < 90 % (in geschlossenem Raum) oder ≥ 5 % Abnahme im Vergleich zu Baseline • Neues lobäres Infiltrat oder Atelektase auf dem Röntgenbild des Brustraums • Hämoptyse Liste B: • Zunehmende Belastung durch das Atmen oder die Atemfrequenz (≥ 3 Tage) • Neue oder zunehmende adventitielle Geräusche bei der Lungenuntersuchung (≥ 3 Tage) • Gewichtsverlust um ≥ 5 % im Vergleich zum höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil in den vorangegangenen sechs Monaten • Zunehmender Husten (≥ 3 Tage) • Höhere Anstrengung beim Atmen während körperlicher Anstrengung (≥ 3 Tage) • Zunehmender Druck auf der Brust oder Veränderung des Sputums (≥ 3 Tage) In diesem Abschnitt werden Anzahl und die Rate der Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation inkl. der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

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 Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 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 Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	15 (42,9)	10 (62,5)	0,69 [0,40; 1,18], p=0,170 0,45 [0,13; 1,51], p=0,197 -19,6% [-48,5%; 9,2%], p=0,182
Quelle: Tabelle 2.1.10 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Rate der Patienten mit Ereignis ist unter LUM/IVA um ca. 20 Prozentpunkte geringer als im Placebo-Arm. Anders ausgedrückt reduziert LUM/IVA die Rate der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation um ca. ein Drittel. Dieser positive Trend einer Reduktion pulmonaler Exazerbationen unter LUM/IVA (über ein Jahr Behandlungsdauer) ist nicht statistisch signifikant. In dem Zusammenhang sei jedoch an den explorativen Charakter der Studie erinnert, die nicht dafür gepowert war, einen vorhandenen Behandlungseffekt zugunsten LUM/IVA bei kontrollierten Irrtumswahrscheinlichkeiten nachweisen zu können.

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.9 Endpunkt Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als die Notwendigkeit einer neuen oder veränderten Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) und das Auftreten mind. eines Kriteriums der Liste A (s.u.) oder mind. zwei Kriterien der Liste B (s.u.) innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Antibiotikabehandlung. Liste A: • Abnahme der Lungenfunktion (FEV₁) um mind. 10 % vom höchsten Wert in den vorangegangenen sechs Monaten • Sauerstoffsättigung < 90 % (in geschlossenem Raum) oder ≥ 5 % Abnahme im Vergleich zu Baseline • Neues lobäres Infiltrat oder Atelektase auf dem Röntgenbild des Brustraums • Hämoptyse Liste B: • Zunehmende Belastung durch das Atmen oder die Atemfrequenz (≥ 3 Tage) • Neue oder zunehmende adventitielle Geräusche bei der Lungenuntersuchung (≥ 3 Tage) • Gewichtsverlust um ≥ 5 % im Vergleich zum höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil in den vorangegangenen sechs Monaten • Zunehmender Husten (≥ 3 Tage) • Höhere Anstrengung beim Atmen während körperlicher Anstrengung (≥ 3 Tage) • Zunehmender Druck auf der Brust oder Veränderung des Sputums (≥ 3 Tage) In diesem Abschnitt werden Anzahl und die Rate der Patienten mit mind. einer Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation inkl. der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

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 Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 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 Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	5 (14,3)	1 (6,3)	2,29 [0,29; 18,00], p=0,432 2,50 [0,27; 23,36], p=0,422 8,0% [-8,6%; 24,6%], p=0,342
Quelle: Tabelle 2.1.10 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Rate der Patienten mit einer Hospitalisierung aufgrund einer pulmonalen Exazerbation ist unter LUM/IVA um ca. 8 Prozentpunkte höher als im Placeboarm. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Hospitalisierungen waren in der Studie über ein Jahr insgesamt sehr selten erforderlich. Angesichts dieser sehr seltenen schweren Ereignisse sind die Ereignisraten mit hoher Variabilität behaftet, weshalb geringe Unterschiede - wie die beobachteten - nicht interpretiert werden können.

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.10 Endpunkt Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als die Notwendigkeit einer neuen oder veränderten Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) und das Auftreten mind. eines Kriteriums der Liste A (s.u.) oder mind. zwei Kriterien der Liste B (s.u.) innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Antibiotikabehandlung. Liste A: • Abnahme der Lungenfunktion (FEV₁) um mind. 10 % vom höchsten Wert in den vorangegangenen sechs Monaten • Sauerstoffsättigung < 90 % (in geschlossenem Raum) oder ≥ 5 % Abnahme im Vergleich zu Baseline • Neues lobäres Infiltrat oder Atelektase auf dem Röntgenbild des Brustraums • Hämoptyse Liste B: • Zunehmende Belastung durch das Atmen oder die Atemfrequenz (≥ 3 Tage) • Neue oder zunehmende adventitielle Geräusche bei der Lungenuntersuchung (≥ 3 Tage) • Gewichtsverlust um ≥ 5 % im Vergleich zum höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil in den vorangegangenen sechs Monaten • Zunehmender Husten (≥ 3 Tage) • Höhere Anstrengung beim Atmen während körperlicher Anstrengung (≥ 3 Tage) • Zunehmender Druck auf der Brust oder Veränderung des Sputums (≥ 3 Tage) In diesem Abschnitt werden Anzahl und die Rate der Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation, die eine i.v. Antibiotikagabe erforderlich machten, inkl. der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

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 Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	4 (11,4)	1 (6,3)	1,83 [0,22; 15,08], p=0,575 1,94 [0,20; 18,85], p=0,570 5,18% [-10,69%; 21,05%], p=0,522
Quelle: Tabelle 2.1.10 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Rate der Patienten mit Ereignis ist unter LUM/IVA um ca. 5 Prozentpunkte höher als im Placeboarm. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Da diese schweren Ereignisse insgesamt sehr selten aufgetreten sind, sind die Ereignisraten mit hoher Variabilität behaftet, weshalb geringe Unterschiede - wie die beobachteten - nicht interpretiert werden können.

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.11 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als die Notwendigkeit einer neuen oder veränderten Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) und das Auftreten mind. eines Kriteriums der Liste A (s.u.) oder mind. zwei Kriterien der Liste B (s.u.) innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Antibiotikabehandlung. Liste A: • Abnahme der Lungenfunktion (FEV₁) um mind. 10 % vom höchsten Wert in den vorangegangenen sechs Monaten • Sauerstoffsättigung < 90 % (in geschlossenem Raum) oder ≥ 5 % Abnahme im Vergleich zu Baseline • Neues lobäres Infiltrat oder Atelektase auf dem Röntgenbild des Brustraums • Hämoptyse Liste B: • Zunehmende Belastung durch das Atmen oder die Atemfrequenz (≥ 3 Tage) • Neue oder zunehmende adventitielle Geräusche bei der Lungenuntersuchung (≥ 3 Tage) • Gewichtsverlust um ≥ 5 % im Vergleich zum höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil in den vorangegangenen sechs Monaten • Zunehmender Husten (≥ 3 Tage) • Höhere Anstrengung beim Atmen während körperlicher Anstrengung (≥ 3 Tage) • Zunehmender Druck auf der Brust oder Veränderung des Sputums (≥ 3 Tage) In diesem Abschnitt wird die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation inkl. der medianen Zeit und des Hazard Ratios (HR) dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier Kurven. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

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 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 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 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	mediane Zeit bis zum Ereignis [Wochen] Median	Hazard Ratio IVA/TEZ/ELX vs. PLA HR [95%-KI] p-Wert
VX16-809-121 (Part 1)	LUM/IVA Placebo	35 16	15 (42,9%) 10 (62,5%)	NA 38,4	0,558 [0,250 - 1,245] p=0,154
Quelle: Tabelle 2.1.11.1 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar					

Das Hazard Ratio beträgt 0,558 und ist nicht statistisch signifikant. Wie das Hazard-Ratio bereits anzeigt, ist ein deutlicher Trend zu einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten

Exazerbation deutlich erkennbar; dies wird auch aus Abbildung 2 deutlich. Daraus wird ebenfalls erkennbar, dass über die Studiendauer von einem Jahr weniger als 50 % der Patienten im LUM/IVA-Arm überhaupt eine pulmonale Exazerbation erleiden, d.h. der Median der Zeit bis zu diesem Ereignis ist noch nicht erreicht, im Placebo Arm haben nach ca. 38 Wochen bereits 50% der Patienten eine pulmonale Exazerbation erlitten. Aus diesen Daten wird der positive Trend zugunsten von LUM/IVA ersichtlich (Exazerbationen treten seltener auf und wenn, dann im Mittel später als unter Placebo). Wegen der fehlenden statistischen Signifikanz sei jedoch nochmals an den explorativen Charakter der Studie erinnert.

Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

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

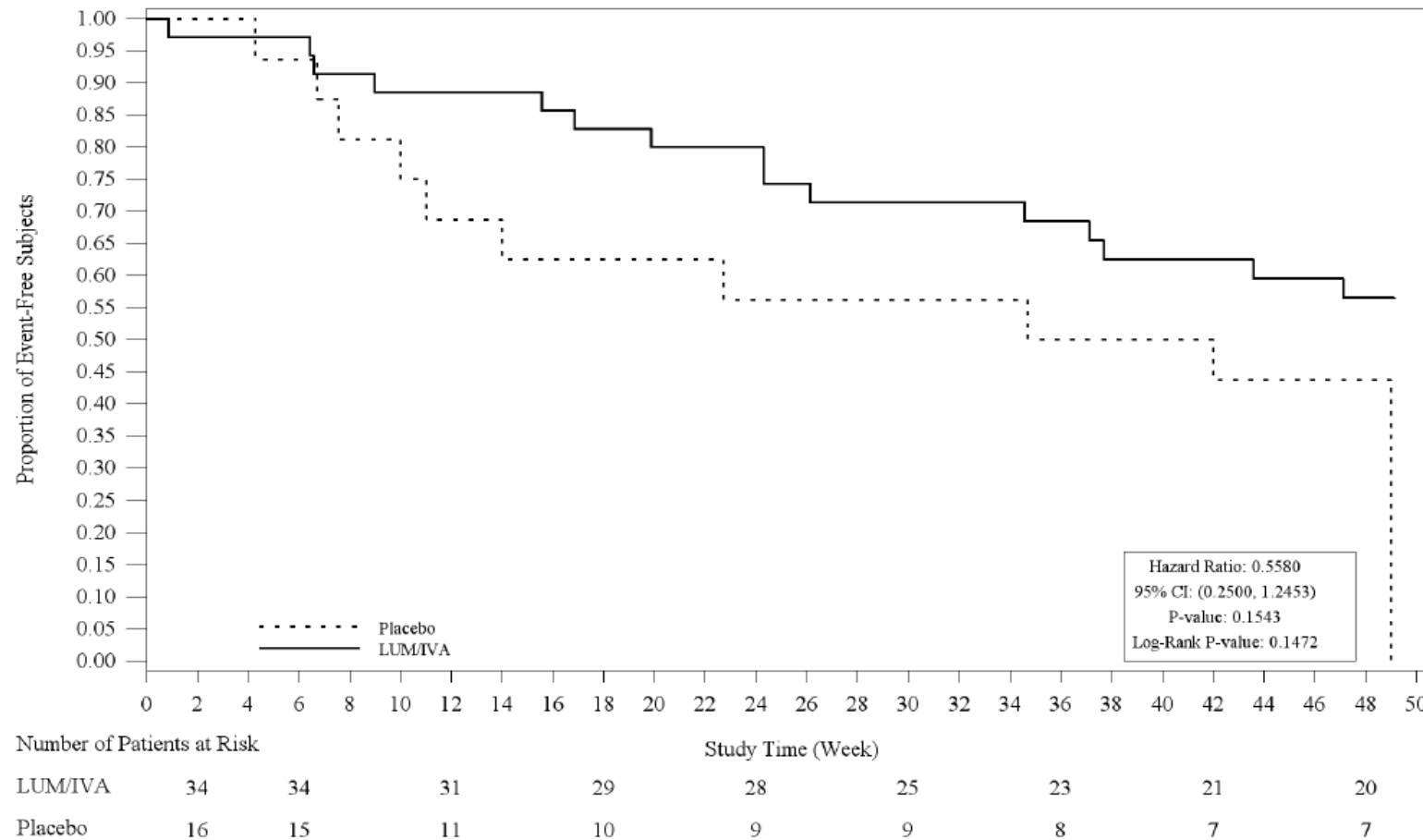


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48

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

Nicht relevant.

4.3.1.3.12 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 – 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 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als die Notwendigkeit einer neuen oder veränderten Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) und das Auftreten mind. eines Kriteriums der Liste A (s.u.) oder mind. zwei Kriterien der Liste B (s.u.) innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Antibiotikabehandlung. Liste A: • Abnahme der Lungenfunktion (FEV₁) um mind. 10 % vom höchsten Wert in den vorangegangenen sechs Monaten • Sauerstoffsättigung < 90 % (in geschlossenem Raum) oder ≥ 5 % Abnahme im Vergleich zu Baseline • Neues lobäres Infiltrat oder Atelektase auf dem Röntgenbild des Brustraums • Hämoptyse Liste B: • Zunehmende Belastung durch das Atmen oder die Atemfrequenz (≥ 3 Tage) • Neue oder zunehmende adventitielle Geräusche bei der Lungenuntersuchung (≥ 3 Tage) • Gewichtsverlust um ≥ 5 % im Vergleich zum höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil in den vorangegangenen sechs Monaten • Zunehmender Husten (≥ 3 Tage) • Höhere Anstrengung beim Atmen während körperlicher Anstrengung (≥ 3 Tage) • Zunehmender Druck auf der Brust oder Veränderung des Sputums (≥ 3 Tage) In diesem Abschnitt wird die Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation inkl. der medianen Zeit und des Hazard Ratios (HR) dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier Kurven. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

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 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 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 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	mediane Zeit bis zum Ereignis [Wochen] Median	Hazard Ratio IVA/TEZ/ELX vs. PLA HR [95%-KI] p-Wert
VX16-809-121 (Part 1)	LUM/IVA Placebo	35 16	5 (14,3%) 1 (6,3%)	NA NA	2,303 [0,269 – 19,723] p=0,446
Quelle: Tabelle 2.1.12.1 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar					

Das Hazard Ratio beträgt 2,303 und ist nicht statistisch signifikant. Unter Beachtung der besonderen Seltenheit dieser sehr schweren Ereignisse, kann der numerische Unterschied bezüglich des Hazard-Ratio nicht interpretiert werden. Es soll darauf hingewiesen werden, dass in Abbildung 3 der Maßstab des Anteils der Rate der Patienten ohne Ereignis nicht den gesamten Bereich von 0 bis 1 abdeckt (sondern nur von 0,7 bis 1).

Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

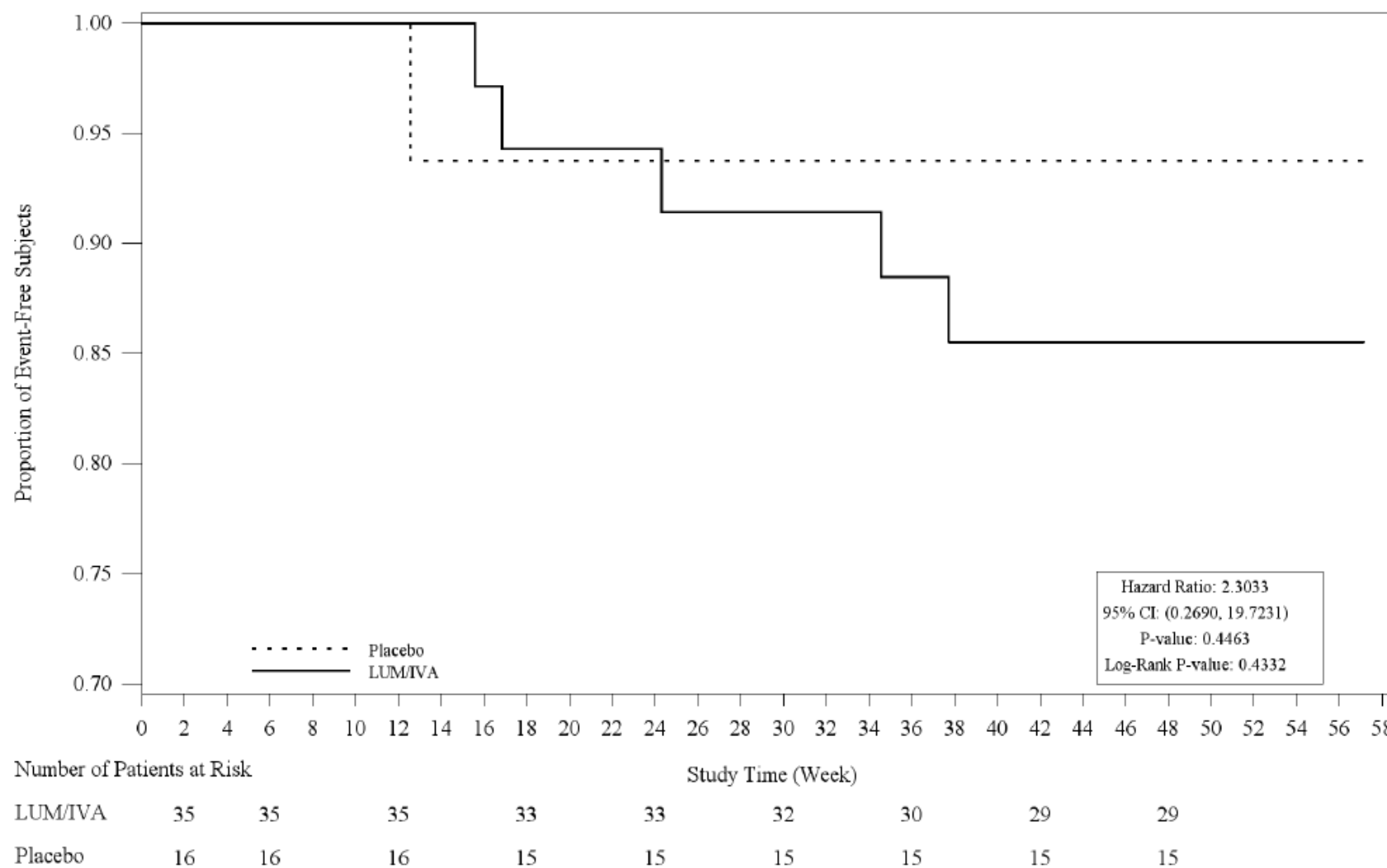


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 48

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

Nicht relevant.

4.3.1.3.13 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 – 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 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als die Notwendigkeit einer neuen oder veränderten Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) und das Auftreten mind. eines Kriteriums der Liste A (s.u.) oder mind. zwei Kriterien der Liste B (s.u.) innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Antibiotikabehandlung. Liste A: • Abnahme der Lungenfunktion (FEV₁) um mind. 10 % vom höchsten Wert in den vorangegangenen sechs Monaten • Sauerstoffsättigung < 90 % (in geschlossenem Raum) oder ≥ 5 % Abnahme im Vergleich zu Baseline • Neues lobäres Infiltrat oder Atelektase auf dem Röntgenbild des Brustraums • Hämoptyse Liste B: • Zunehmende Belastung durch das Atmen oder die Atemfrequenz (≥ 3 Tage) • Neue oder zunehmende adventitielle Geräusche bei der Lungenuntersuchung (≥ 3 Tage) • Gewichtsverlust um ≥ 5 % im Vergleich zum höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil in den vorangegangenen sechs Monaten • Zunehmender Husten (≥ 3 Tage) • Höhere Anstrengung beim Atmen während körperlicher Anstrengung (≥ 3 Tage) • Zunehmender Druck auf der Brust oder Veränderung des Sputums (≥ 3 Tage) In diesem Abschnitt wird die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe inkl. der medianen Zeit und des Hazard Ratios (HR) dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier Kurven. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

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 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 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 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	mediane Zeit bis zum Ereignis [Wochen] Median	Hazard Ratio IVA/TEZ/ELX vs. PLA HR [95%-KI] p-Wert
VX16-809-121 (Part 1)	LUM/IVA Placebo	35 16	4 (11,4%) 1 (6,3%)	NA NA	1,812 [0,202 – 16,213] p=0,595
Quelle: Tabelle 2.1.13.1 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar					

Das Hazard Ratio beträgt 1,812 und ist nicht statistisch signifikant. Unter Beachtung der besonderen Seltenheit dieser schweren Ereignisse, kann der numerische Unterschied bezüglich des Hazard-Ratio nicht interpretiert werden. Es soll darauf hingewiesen werden, dass in Abbildung 4 der Maßstab des Anteils der Rate der Patienten ohne Ereignis nicht den gesamten Bereich von 0 bis 1 abdeckt (sondern nur von 0,7 bis 1).

Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

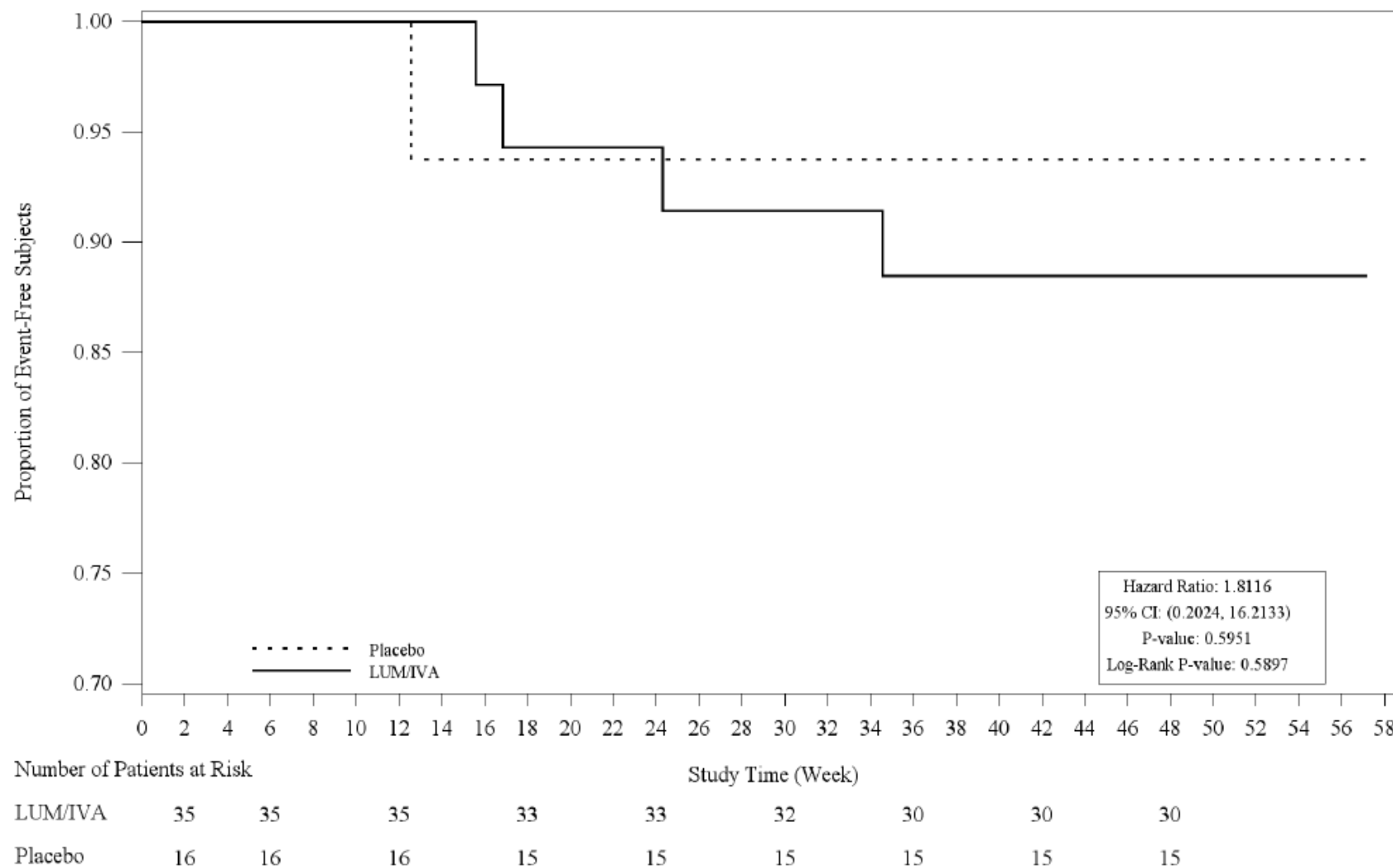


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48

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

Nicht relevant.

4.3.1.3.14 Endpunkt Mortalität bis Woche 48 – 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 Mortalität bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 48 als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> .

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 Mortalität bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 48 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 Mortalität bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Todesfälle, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	0 (0,0)	0 (0,0)	NA NA NA
Quelle: Tabelle 3.1.5 in den Zusatzanalysen Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar					

Es traten im Studienverlauf keine Todesfälle 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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.15 Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 – 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 bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 48 gemeldet wurde. Ereignisse, die als infektiöse pulmonale Exazerbation der CF gemeldet wurde, werden in der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse als eigener Endpunkt berichtet werden. 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 dem <i>Safety Set</i>.

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 bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 48 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 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	34 (97,1)	16 (100,0)	0,97 [0,92; 1,03], p=0,317 NA -2,9% [-8,4%; 2,7%], p=0,310
Quelle: Tabelle 3.1.1 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar					

Die Rate der Patienten mit jedwedem unerwünschten Ereignis ist in beiden Therapiearmen sehr hoch (97 % vs. 100 %) und sehr gut vergleichbar. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.16 Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 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 4-64: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Ereignisse, die als infektiöse pulmonale Exazerbation der CF gemeldet wurde, werden in der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse als eigener Endpunkt berichtet werden. In diesem Abschnitt werden die Anzahlen und Raten sowie die relativen Risiken (inkl. 95%-Konfidenzintervall) der Patienten pro SOC bzw. PT dargestellt, falls: - 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. Die entsprechenden Odds Ratios und Risikodifferenzen als Effektschätzer sind in den Zusatzanalysen enthalten, ebenso eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.

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 bis Woche 48 nach SOC und PT 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 48 nach SOC und PT 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 bis Woche 48 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie VX16-809-121 (Part 1)	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko ^a
	LUM/IVA N=35	Placebo N=16	LUM/IVA vs. Placebo RR [95%-KI], p-Wert
SOC PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (89%)	16 (100%)	0,89 [0,79; 0,998], p=0,046
Nasopharyngitis	22 (63%)	8 (50%)	1,26 [0,72; 2,18], p=0,417
Rhinitis	9 (26%)	6 (38%)	0,69 [0,29; 1,60], p=0,383
Gastroenteritis	3 (9%)	2 (13%)	0,69 [0,13; 3,71], p=0,661
Infektion der oberen Atemwege	1 (3%)	3 (19%)	0,15 [0,02; 1,35], p=0,091
Träger einer bakteriellen Erkrankung	0 (0%)	2 (13%)	NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (46%)	8 (50%)	0,91 [0,50; 1,68], p=0,773
Abdominalschmerz	7 (20%)	2 (13%)	1,60 [0,37; 6,86], p=0,527
Obstipation	4 (11%)	0 (0%)	NA
Diarrhö	4 (11%)	1 (6%)	1,83 [0,22; 15,08], p=0,575
Erbrechen	2 (6%)	2 (13%)	0,46 [0,07; 2,96], p=0,412
Schmerzen Oberbauch	1 (3%)	2 (13%)	0,23 [0,02; 2,34], p=0,214
Stuhl hell	0 (0%)	2 (13%)	NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (46%)	11 (69%)	0,66 [0,41; 1,08], p=0,102
Husten	10 (29%)	5 (31%)	0,91 [0,37; 2,24], p=0,845
Epistaxis	2 (6%)	2 (13%)	0,46 [0,07; 2,96], p=0,412
Dyspnoe	1 (3%)	2 (13%)	0,23 [0,02; 2,34], p=0,214
Nasenpolypen	1 (3%)	2 (13%)	0,23 [0,02; 2,34], p=0,214
Nasenverstopfung	0 (0%)	4 (25%)	NA
Husten mit Auswurf	0 (0%)	2 (13%)	NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (20%)	4 (25%)	0,80 [0,27; 2,35], p=0,685
Fieber	6 (17%)	3 (19%)	0,91 [0,26; 3,20], p=0,889

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

Untersuchungen Pseudomonas-Test positive	7 (20%) 1 (3%)	3 (19%) 2 (13%)	1,07 [0,32; 3,60], p=0,917 0,23 [0,02; 2,34], p=0,214
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (17%)	2 (13%)	1,37 [0,31; 6,07], p=0,677
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (17%)	1 (6%)	2,74 [0,36; 20,94], p=0,331
Erkrankungen des Nervensystems Kopfschmerz	3 (9%) 3 (9%)	2 (13%) 2 (13%)	0,69 [0,13; 3,71], p=0,661 0,69 [0,13; 3,71], p=0,661
Quelle: Tabelle 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, LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, RR = Relatives Risiko, NA = nicht berechenbar			

Für die überwiegende Anzahl an SOC und PT ist die Rate der Patienten mit Ereignis im Placeboarm höher als im LUM/IVA-Arm. Im Fall der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA ($p=0,046$). Für alle anderen SOC bzw. PT liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede 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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.17 Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – 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 Grad 3 oder 4 bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 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“. Ereignisse, die als infektiöse pulmonale Exazerbation der CF gemeldet wurden, werden in der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse als eigener Endpunkt berichtet werden. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen zu entnehmen, falls: - 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. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.

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 Grad 3 oder 4 bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 48 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 Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	1 (2,9)	0 (0,0)	NA NA 2,86% [-2,66%; 8,38%], p=0,310
Quelle: Tabelle 3.1.2 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar					

Es wurde lediglich ein Ereignis (Grad 3) gemeldet, welches im LUM/IVA-Arm auftrat. Das Ereignis trat in der SOC Untersuchungen mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ auf und löste sich ohne Behandlungsunterbrechung oder Dosisanpassung. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.18 Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 48 gemeldet wurde. Ereignisse, die als infektiöse pulmonale Exazerbation der CF oder als Todesfall gemeldet wurden, werden in der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse als eigener Endpunkt berichtet werden. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe 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 Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen zu entnehmen, falls: - 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. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 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
VX16-809-121 (Part 1)	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 48 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	4 (11,4)	1 (6,3)	1,83 [0,22; 15,08], p=0,575 1,94 [0,20; 18,85], p=0,570 5,18% [-10,69%; 21,05%], p=0,522
Quelle: Tabelle 3.1.3 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Rate der Patienten mit schwerwiegenden Ereignissen ist unter LUM/IVA um ca. 5 Prozentpunkte höher als im Placeboarm (11,4 % vs. 6,3 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Aufgrund der seltenen Ereignisse und der kleinen Fallzahl sind geringfügige Unterschiede in den Ereignishäufigkeiten – wie die hier beobachteten - nicht interpretierbar.

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.19 Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten

Studie	Operationalisierung
VX16-809-121 (Part 1)	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Ereignisse, die als infektiöse pulmonale Exazerbation der CF gemeldet wurde, werden in der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse als eigener Endpunkt berichtet werden. Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX16-809-121 (Part 1)	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 48, die zum Therapieabbruch führten, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Todesfälle, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA vs. Placebo
VX16-809-121 (Part 1)	35	16	0 (0,0)	0 (0,0)	NA NA NA
Quelle: Tabelle 3.1.4 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar					

Es sind keine Ereignisse aufgetreten, die zum Therapieabbruch führten.

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.

Nicht relevant.

4.3.1.3.20 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.

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.

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.

A priori waren im statistischen Analyseplan keine Subgruppenanalysen für die eingeschlossene RCT geplant. Im Rahmen dieser Dossiererstellung wurden nachträglich Subgruppenanalysen für den Faktor „Baseline LCI_{2,5}“ durchgeführt. Als Trennpunkt wurde der Median der LCI_{2,5}-Verteilung bei Baseline gewählt (8,02). Dieser spiegelt den Schweregrad der Erkrankung für die untersuchten Kleinkinder wider. Übliche Subgruppenfaktoren wie „Alter“ oder „Geschlecht“ wurden nicht untersucht, da sie für das Kollektiv der 2- bis 5-jährigen Patienten als nicht relevant anzusehen sind. Da die eingeschlossene Studie VX16-809-121 ausschließlich an Studienzentren in Deutschland durchgeführt wurde, ist auch der Faktor „Region“ obsolet.

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 (56) 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.

Tabelle 4 -76 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Baseline LCI_{2,5}
Studie	
Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 48 Wochen	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung des LCI_{2,5} zu Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	n.d.
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Mortalität bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	n.d.

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT	
VX16-809-121 (Part 1)	○ ^a
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten	
VX16-809-121 (Part 1)	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. ^a Die Subgruppenkriterien waren für den PT „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ erfüllt. Für diesen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.	

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-77 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX16-809-121 und Baseline LCI_{2,5}

Endpunkt	Baseline LCI_{2,5}
Studie	
Morbidität: absolute Veränderung des MRT-Score zu Woche 48: Global Chest Score	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,917
Morbidität: absolute Veränderung des MRT-Score zu Woche 48: Morphological Chest Score	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,709
Morbidität: absolute Veränderung des MRT-Score zu Woche 48: Perfusion Chest Score	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,894
Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 48 Wochen	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,240
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,944
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,516
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,429
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,692
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,303
Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,263
Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	k.A.
Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	k.A.
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,215
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,996
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,996

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,320
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
VX16-809-121 (Part 1)	p=0,278
k.A.: keine Angabe.	

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

4.3.1.3.20.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des LCI2,5 über 48 Wochen

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.6 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.7 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.8 Subgruppenanalysen: Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.9 Subgruppenanalysen: Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.10 Subgruppenanalysen: Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.11 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.12 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.13 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.14 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 48

Aufgrund fehlender Ereignisse werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.20.15 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48

Es liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es wurden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.20.16 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT

Lediglich für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ist das Häufigkeitskriterium erfüllt und es werden Subgruppenanalysen durchgeführt. Da kein Beleg für Effektmodifikation vorliegt, werden die Subgruppenergebnisse an dieser Stelle nicht dargestellt.

4.3.1.3.20.17 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.20.18 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.20.19 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten

Aufgrund fehlender Ereignisse werden 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 4-78: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienbericht	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX16-809-121	(82)	(80, 81)	-	Anhang 4-G bzw. (83)

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 wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-80: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-82: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-83: 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)
<Studie 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 4.3.1.3.20.***

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX14-809-108	nein	ja	laufend	5 Jahre	Orkambi Safety Cohort: LUM/IVA Comparator Safety Cohort: BSC
VX18-809-128	nein	ja	laufend	6 Jahre	Orkambi Cohort: LUM/IVA F/MF Concurrent Comparator Cohort: BSC F/F Concurrent Comparator Cohort: BSC F/F Longitudinal Historical Cohort: BSC

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-84 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 12.07.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-84 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX18-809-128	Studie läuft, ist noch nicht abgeschlossen und es sind keine Daten verfügbar.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – nicht randomisierte vergleichende Studien

Es wurde nicht systematisch nach nicht randomisierten vergleichenden Studien recherchiert.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-86: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien

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)
VX14-809-108	EU PAS Register EUPAS15943 (84)	ja	-	laufend
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. Anmerkung: Die Studie VX14-809-108 ist ausschließlich im EU PAS Register eingetragen. (http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=20166#)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-86 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurde nicht explizit nach nicht randomisierten vergleichenden Studien in Studienregistern gesucht.

4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-87: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-87 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.

Es wurde nicht explizit nach weiteren Untersuchungen auf der Internetseite des G-BA gesucht.

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-88: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte 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])
VX14-809-108	nein	ja	nein	ja (85, 86)	ja (84)	(87)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.2.1.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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.

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

Tabelle 4-89: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX14-809-108 (<i>Safety Cohorts</i>) ^a	<i>Post-Authorization Safety Study (PASS)</i> , Kohortenstudie aus Registerdaten, parallel	<i>Orkambi Safety Cohort:</i> CF-Patienten ab 2 Jahren, die F508del homozygot im CFTR-Gen sind <i>Comparator Safety Cohort:</i> CF-Patienten ab 2 Jahren, die F508del heterozygot im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation der Klasse I oder II haben	<i>Orkambi Safety Cohort:</i> Jahr-1-Kohorte: n=5.553 Jahr-2-Kohorte: n=6.664 Jahr-3-Kohorte: n=4.628 Jahr-4-Kohorte: n=3.182 <i>Comparator Safety Cohort:</i> Jahr-1-Kohorte: n=4.256 Jahr-2-Kohorte: n=4.867 Jahr-3-Kohorte: n=5.666 Jahr-4-Kohorte: n=4.099	Beobachtungsdauer: 5 Jahre IA1: 2017 IA2: 2018 IA3: 2019 IA4: 2020	<i>Safety Cohorts:</i> Registerdaten aus USA	<i>Safety Cohort Analysen:</i> Todesfälle, Organtransplantationen, Hospitalisierungen, pulmonale Exazerbationen, CF-Komplikationen, weitere Komplikationen
^a Für diese Nutzenbewertung werden ausschließlich die Kohorten für die Analyse der Sicherheit/Verträglichkeit (<i>Cohorts for Safety Analysis</i>) dargestellt und beschrieben. Weitere Kohorten und Analysen sind im Studienbericht dargestellt (85, 86). Abkürzungen: PASS = <i>Post-Authorization Safety Study</i> , IA = Interimsanalyse, CFTR = <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> , CF = zystische Fibrose						

Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Orkambi Safety Cohort	Comparator Safety Cohort	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VX14-809-108 (Safety Cohorts)	Keine Intervention: LUM/IVA im <i>Real-World Setting</i>	Keine Intervention: Best Supportive Care im <i>Real-World Setting</i>	-

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie VX14-809-108 IA4 (Safety Cohorts)	Orkambi Safety Cohort N=3.182	Comparator Safety Cohort N=4.099
Expositionsdauer, Mittelwert $\pm$ SD [Jahre]	2,4 $\pm$ 1,3	-
Alter bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD [Jahre]	13,1 $\pm$ 10,2	19,5 $\pm$ 13,3
Geschlecht, n (%)		
männlich	1.800 (56,6)	2.171 (53,0)
weiblich	1.382 (43,4)	1.928 (47,0)
Abstammung, n (%)		
weiß/kaukasisch	3.065 (96,3)	3.809 (92,9)
andere	117 (3,7)	290 (7,1)
FEV ₁ %, n (%)		
< 40 %	68 (2,1)	264 (6,4)
$\geq$ 40 - < 70 %	357 (11,2)	812 (19,8)
$\geq$ 70 - < 90 %	734 (23,1)	1.011 (24,7)
$\geq$ 90	1.194 (37,5)	1.384 (33,8)
unbekannt	829 (26,1)	628 (15,3)
moderate oder schwere Lebererkrankung, n (%)		
ja	57 (1,8)	169 (4,1)
nein	3.125 (98,2)	3.929 (95,9)
unbekannt	0 (0,0)	1 (0,02)
vorangegangene Organtransplantation, n (%)		
ja	11 (0,3)	371 (9,1)
nein	3.171 (99,7)	3.728 (90,9)
Quelle: Tabelle 2 im Studienbericht (IA4)		
Abkürzungen: SD = Standardabweichung, FEV ₁ % = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent		

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 beiden Kohorten in der Studie sind weitgehend vergleichbar hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika und Baseline-Werte. Die Patienten in der Orkambi-Kohorte waren im Mittel um ca. 2,4 Jahre mit Orkambi behandelt. Jedoch waren die Patienten in der Vergleichsgruppe im Mittel um ca. 6 Jahre älter und hatten bereits etwas häufiger Organtransplantationen. Diese Angaben gelten für die jeweiligen Gesamtkohorten. Da im Rahmen dieses Nutzendossiers jedoch ausschließlich die Daten der sehr viel kleineren Gruppe der Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren dargestellt werden, ist dieser Unterschied nicht relevant. Für diese Kohorte der Kleinkinder liegen bisher keine separaten Patientencharakteristika vor.

Da die Patienten überwiegend kaukasischer Abstammung waren und die Studiendaten ausschließlich in den USA erhoben wurden, ist von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-92: 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		
VX14-809-108 (Safety Cohorts)	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Da es sich um eine nicht randomisierte Kohortenstudie basierend auf Registerdaten handelt, muss prinzipiell von hohem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Endpunkt	untersucht in Studie VX14-809-108 (Safety Cohorts)
Mortalität: Anzahl Todesfälle	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit CF-Komplikationen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Organtransplantation	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Leberfunktionswerte	ja

4.3.2.2.3.1 Ergebnisse auf Endpunktebene der Studie VX14-809-108 (Safety Cohorts) – 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 4-94: Operationalisierung der einzelnen Endpunkte

Studie	Operationalisierung
VX14-809-108 (Safety Cohorts)	
Mortalität: Anzahl Todesfälle	Es wird die Anzahl der verstorbenen Patienten im Studienzeitraum genannt.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung	Hospitalisierungen sind definiert als Episoden, für die ein Startdatum für eine Hospitalisierung vorliegt. Für diesen Endpunkt werden die jeweiligen Raten der Patienten mit mind. einer Hospitalisierung für das Stratum der 2- bis 5-Jährigen der <i>Orkambi Safety Cohort</i> sowie der <i>Comparator Safety Cohort</i> dargestellt. Als Effektschätzer wird das altersadjustierte Odds Ratio sowie das nicht-adjustierte relative Risiko und die Risikodifferenz (inkl. 95% Konfidenzintervall) angegeben.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation	Pulmonale Exazerbationen sind definiert als Episoden von CF-Behandlung oder Hospitalisierung aufgrund einer pulmonalen Exazerbation oder allgemein bei Gabe einer i.v. Antibiose. Für diesen Endpunkt werden die jeweiligen Raten der Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation für das Stratum der 2- bis 5-Jährigen der <i>Orkambi Safety Cohort</i> sowie der <i>Comparator Safety Cohort</i> dargestellt. Als Effektschätzer wird das altersadjustierte Odds Ratio sowie das nicht-adjustierte relative Risiko und die Risikodifferenz (inkl. 95% Konfidenzintervall) angegeben.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit CF-Komplikationen	CF-Komplikationen sind definiert als Ereignisse der folgenden Kategorien: CF-bezogener Diabetes, Knochen/Gelenke, Lunge, Gastrointestinale Komplikationen sowie weitere Komplikationen. Eine vollständige Liste der Komplikationen ist im Analyseplan (Tabelle 2) aufgeführt (88). Für diesen Endpunkt werden die jeweiligen Raten der Patienten mit mind. einer CF-Komplikation für das Stratum der 2- bis 5-Jährigen der <i>Orkambi Safety Cohort</i> sowie der <i>Comparator Safety Cohort</i> dargestellt. Als Effektschätzer wird das altersadjustierte Odds Ratio sowie das nicht-adjustierte relative Risiko und die Risikodifferenz (inkl. 95% Konfidenzintervall) angegeben.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Organtransplantation	Es wird die Anzahl der Patienten genannt, für die eine Organtransplantation im Studienzeitraum durchgeführt wurde.
Sicherheit/Verträglichkeit: Leberfunktionswerte	Es werden summarisch die Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerte genannt.

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 4-95: Verzerrungsaspekte pro Endpunkt – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
VX14-809-108 (Safety Cohorts)				
Mortalität: Anzahl Todesfälle	nein	ja	ja	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung	nein	ja	ja	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation	nein	ja	ja	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit CF-Komplikationen	nein	ja	ja	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Organtransplantation	nein	ja	ja	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Leberfunktionswerte	nein	ja	ja	nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Für die gesamte Studie muss ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden. Die einzelnen Endpunkte werden aus bereits erhobenen Registerdaten extrahiert, was prinzipiell zu einem erhöhten Verzerrungspotential führen kann, da ggfs. kein einheitliches Reporting vorliegt. Da die verglichenen Kohorten sich bezüglich des CF-Genotyps unterscheiden, ist auch von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

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.

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignissen, N (%)		RR ^a [95%-KI], p-Wert OR ^b [95%-KI] RD ^a [95%-KI], p-Wert
	Orkambi Safety Cohort	Comparator Safety Cohort	Orkambi Safety Cohort	Comparator Safety Cohort	Orkambi Safety Cohort vs. Comparator Safety Cohort
Mortalität: Anzahl Todesfälle					
VX14-809-108 (Safety Cohorts)	855	612	0 (0,0)	0 (0,0)	NA NA NA
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung					
VX14-809-108 (Safety Cohorts)	855	612	172 (20,1)	164 (26,8)	0,75 [0,62; 0,91], p=0,003 0,70 [0,55; 0,89] 6,68% [-11,10%; -2,26%], p=0,003
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation					
VX14-809-108 (Safety Cohorts)	855	612	119 (13,9)	112 (18,3)	0,76 [0,60; 0,96], p=0,023 0,74 [0,56; 0,98] -4,38% [-8,23%; -0,54%], p=0,025
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit CF-Komplikationen					
VX14-809-108 (Safety Cohorts)	855	612	453 (53,0)	319 (52,1)	1,02 [0,92; 1,12], p=0,746 1,05 [0,85; 1,30] 0,86% [-4,32%; 6,04%], p=0,746
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Organtransplantation					
VX14-809-108 (Safety Cohorts)	855	612	0 (0,0)	1 (0,2)	NA NA NA
Quellen: Tabelle 2.1 im Tabellenband zum Studienbericht sowie eigene Berechnungen					
^a nicht-adjustierter Schätzer					
^b altersadjustierter Schätzer					
Abkürzungen: N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar					

Es liegen keine Todesfälle für das Kollektiv der 2- bis 5-jährigen Kinder vor, es wurde lediglich eine Organtransplantation in der *Comparator Safety Cohort* im Studienzeitraum dokumentiert.

Für das Kollektiv der 2- bis 5-jährigen Kinder war die Rate der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung in der Orkambi-Kohorte um knapp 7 Prozentpunkte niedriger als in der Vergleichsgruppe (20,1 % vs. 26,8 %, $p=0,003$). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Orkambi-Kohorte. Ähnlich verhalten sich die Zahlen der Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation. Die Rate in der Orkambi-Kohorte ist statistisch signifikant um ca. viereinhalb Prozentpunkte niedriger als in der Vergleichsgruppe (13,9 % vs. 18,3 %, $p=0,023$). Insofern zeigt sich beim Vergleich dieser beiden Kohorten unter LUM/IVA eine statistisch signifikante Reduktion schwerer Komplikationen: Krankenhauseinweisungen und pulmonale Exazerbationen.

Die hohe Rate der Patienten mit CF-Komplikationen ist mit jeweils etwa 50 % vergleichbar in beiden Kohorten.

Diese vergleichenden Ergebnisse zugunsten einer LUM/IVA-Behandlung zeigen im Versorgungsalltag das Vorliegen positiver Behandlungseffekte von LUM/IVA bezüglich der Verhinderung dieser schweren Komplikationen auch außerhalb von RCT. Sie bestätigen damit aus dem Versorgungsalltag Trends, die im klinischen Setting mit LUM/IVA bei wesentlich kleineren Patientenkollektiven unter Studienbedingungen bereits gezeigt werden konnten.

Auch die Ergebnisse der Leberfunktionstests zeigen für die Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen vergleichbare Werte für beide Kohorten. Diese Laborergebnisse sind im Detail im Studienbericht bzw. den zugehörigen Tabellen dargestellt (85, 86). Es zeigt sich, dass relevante Überschreitungen der Normwert-Obergrenzen bezüglich der Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, der alkalischen Phosphatase und des Gesamtbilirubins zwischen den Patienten beider Kohorten mit sehr gut vergleichbarer Häufigkeit auftraten, teilweise sogar seltener in der Orkambi-Kohorte als in der Vergleichskohorte. Dies war eine spezifische Fragestellung der EMA an diese *Post Authorisation Safety Study* (PASS) insgesamt, d.h. nicht spezifisch für die hier relevanten Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren. Diese Frage wird somit in der vorliegenden Zwischenauswertung 4 dahingehend positiv beantwortet, dass es also auch unter Alltagsbedingungen zu keinem relevant erhöhten Risiko für einen Transaminasen-Anstieg kam – und dies auch ganz spezifisch in der Kohorte der Kleinkinder.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.20.***

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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).

Tabelle 4-97: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereinträge	Publikationen
VX14-809-108	(85, 86, 88)	(84)	(87)

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX15-809-115	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen (Part B)	LUM/IVA 100mg/125mg oral q12h (Patienten < 14 kg), LUM/IVA 150mg/188mg oral q12h (Patienten ≥ 14 kg)
VX16-809-116	nein	ja	abgeschlossen	96 Wochen	<i>Treatment cohort:</i> LUM/IVA 100mg/125mg oral q12h (Patienten < 6 Jahre und < 14 kg), LUM/IVA 150mg/188mg oral q12h (Patienten < 6 Jahre und ≥ 14 kg) LUM/IVA 200mg/250mg oral q12h (Patienten ≥ 6 Jahre)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 12.07.2021 wieder.

Die Studie VX15-809-115 wurde bereits bei der Ersteinreichung dieses Dokuments ausführlich dargestellt. Sie wird im vorliegenden Dossier mit aufgeführt, da ihre positive Evidenz weiterhin Bestand hat und sie als Vorgängerstudie der Studie VX16-809-116 relevant ist. Für die separate Studienbeschreibung und die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-809-115 sei auf das Modul 4A der Ersteinreichung (2) sowie auf die nun verfügbare Publikation verwiesen (89).

In diesem Modul 4A wird anschließend die Studie VX16-809-116 dargestellt. Die Darstellung umfasst die Daten der Patienten der Studie VX15-809-115 seit Baseline. Diese Patienten hatten die Studie VX15-809-115 beendet und wurden dann in Studie VX16-809-116 über weitere 96 Wochen fortgesetzt behandelt und beobachtet. Es handelt sich dabei – wie nachfolgende im Detail ausgeführt – um 95 % aller Patienten, die die Studie VX15-809-115 begonnen hatten, weshalb die Aufeinanderfolge der Studien VX15-809-115 und VX16-809-116 als eine Studie dargestellt werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-98 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX15-809-115	Studie ist integrativer Bestandteil der im hier vorliegenden Modul 4A dargestellten Studie VX16-809-116, weshalb sie hier nicht erneut dargestellt wird. Sie wurde komplett bereits in Modul 4A der Ersteinreichung des Nutzendossiers im Anwendungsgebiet dargestellt und ihre Evidenz hat weiterhin Bestand (2).

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Es wurde nicht systematisch nach weiteren Untersuchungen recherchiert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

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)
VX16-809-116	NCT03125395 (90) EudraCT 2019-003112-31 (91)	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 4-100 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.

Es wurde nicht explizit nach weiteren Untersuchungen in Studienregistern gesucht. Obige Tabelle fasst die Registereinträge der einarmigen Studie VX16-809-116 zusammen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt ist.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-101 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.

Es wurde nicht explizit nach weiteren Untersuchungen auf der Internetseite des G-BA gesucht.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-102: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te 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])
VX16-809-116	nein	ja	nein	ja (92)	ja (90, 91)	ja (93)
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 4.3.2.3.1.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Tabelle 4-103: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX16-809-116	Phase 3, einarmig, offen	CF-Patienten, die zu Beginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 im Alter von 2 bis 5 Jahren waren und die F508del homozygot im CFTR-Gen sind	LUM/IVA (n=57) ^a	Behandlung in Vorgängerstudie VX15-809-115: 24 Wochen + 2 Wochen Auswaschphase Behandlung in Studie VX16-809-116: 96 Wochen Gesamtbehandlungsdauer mit LUM/IVA somit 120 Wochen	Nordamerika 05/2017 – 07/2019	Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, ophthalmologische Werte, Spirometrie; Schweißchloridkonzentration, BMI (inkl. z-Score), Körpergewicht (inkl. z-Score), Körpergröße (inkl. z-Score), pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen, fäkale Elastase-1, immunreaktives Trypsinogen, Mikrobiologie, LCI
^a Drei Patienten aus der Vorgängerstudie VX15-809-115 haben nicht an der Studie VX16-809-116 teilgenommen, da sie die Studie VX15-809-115 nicht beendet hatten. Diese sind hier in die Analyse der Gesamtbehandlungsdauer von 120 Wochen nicht eingeschlossen.						
Abkürzungen: CF = zystische Fibrose, CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, EKG = Elektrokardiogramm, BMI = Body Mass Index, LCI = Lung Clearance Index						

Tabelle 4-104: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	LUM/IVA	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
VX16-809-116	Patienten < 6 Jahre mit einem Körpergewicht von < 14 kg: LUM/IVA 100 mg/125 mg Granulat alle 12 Stunden, täglich. Patienten < 6 Jahre mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg: LUM/IVA 150 mg/188 mg Granulat alle 12 Stunden, täglich. Patienten ≥ 6 Jahre bei Einschluss in Studie VX16-809-116: LUM/IVA 2 Stück 100 mg/125 mg orale Tabletten alle 12 Stunden, täglich.	Behandlung in Vorgängerstudie VX15-809-115: 24 Wochen + 2 Wochen Auswaschphase anschließende Weiterbehandlung in Studie VX16-809-116: 96 Wochen
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care		

Tabelle 4-105: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Studie VX16-809-116 (bzw. Vorgängerstudie VX15-809-115) ^a	LUM/IVA N=57 ^b
Geschlecht, n (%)	
männlich	29 (50,9)
weiblich	28 (49,1)
Alter [Jahre], n (%)	
< 3	19 (33,3)
≥ 3	38 (66,7)
Abstammung, n (%)	
kaukasisch	56 (98,2)
andere	1 (1,8)
Ethnie, n (%)	
hispanisch/lateinamerikanisch	3 (5,3)
andere	54 (94,7)
Region, n (%)	
Nordamerika	57 (100,0)
Körpergewicht bei Baseline, Mittelwert ± SD [kg]	15,6 ± 2,8
Körpergröße bei Baseline, Mittelwert ± SD [cm]	98,4 ± 8,4
BMI bei Baseline, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	15,99 ± 1,05

Körpergewicht z-Score bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD	-0,08 $\pm$ 0,82
Körpergröße z-Score bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD	-0,19 $\pm$ 0,92
BMI z-Score bei Baseline, Mittelwert $\pm$ SD	0,16 $\pm$ 0,82
FEV ₁ %, Mittelwert $\pm$ SD [%]	85,4 $\pm$ 10,6
LCI _{2,5} , Mittelwert $\pm$ SD	8,81 $\pm$ 1,87
Schweißchlorid, Mittelwert $\pm$ SD [mmol/L]	105,8 $\pm$ 7,3
Quellen: Tabellen 10-2 und 10-3 im Studienbericht ^a Als Baseline-Werte sind die Werte zu Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 angegeben. ^b Drei Patienten aus der Vorgängerstudie VX15-809-115 haben diese Studie nicht beendet und haben folglich nicht an der Studie VX16-809-116 teilgenommen. Diese sind daher nicht im Auswertungskollektiv der hier dargestellten Gesamtstudie (Kombination der Studien VX15-809-115 mit der Folgestudie VX16-809-116) enthalten. Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, SD = Standardabweichung, BMI = Body Mass Index, LCI = Lung Clearance Index, FEV₁% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent	

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.

Es handelt sich bei der Studie VX16-809-116 um eine einarmige Studie mit 96 Wochen Behandlungsdauer. Die Patienten hatten alle an der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) mit 24 Wochen Behandlungsdauer teilgenommen. Es ergibt sich somit die gesamte Behandlungsdauer von 120 Wochen. Das Ziel der Studie besteht in der Beschreibung der Langzeit-Behandlungseffekte für Kinder mit CF, die homozygot bzgl. der F508del Mutation im CFTR-Gen sind und die zu Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) im Alter von 2 bis 5 Jahre waren. Die Kinder sind fast ausschließlich Kaukasier und da alle

Studienpatienten aus Nordamerika sind, gibt es keine Aspekte, die gegen eine sehr gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Drei Patienten (d.h. 5 % des Gesamtkollektivs), die an der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) teilgenommen, diese aber nicht beendet hatten, konnten nicht im Rahmen der Studie VX16-809-116 weiter behandelt werden. Da somit 95 % des Patientenkollektivs der Studie VX15-809-115 (Part B) in Studie VX16-809-116 weiterbehandelt wurden (*Intention-to-Treat*-Kollektiv der Studie 116, ITT-Kollektiv), wird dieses Auswertungskollektiv über insgesamt 120 Wochen Behandlung mit LUM/IVA dargestellt. Geringfügige Abweichungen bezüglich der Patientencharakteristika des ITT-Kollektivs der Studie VX15-809-115 gegenüber den Darstellungen in Modul 4A der Ersteinreichung (2), sind daher als irrelevant einzuschätzen. Dort war auch bereits die Begleitmedikation der Patienten ausführlich beschrieben worden, weshalb dies hier nicht wiederholt wird.

Im Folgenden werden alle Ergebnisse über 120 Wochen Behandlungsdauer mit LUM/IVA für die zusammengefassten Studien VX15-809-115 und VX16-809-116 dargestellt. Dafür wird das ITT-Kollektiv der Studie VX16-809-116 herangezogen. Die zusammengefasste Darstellung über die Gesamtbehandlungsdauer für das Gesamtkollektiv (ITT-Kollektiv der Studie VX16-809-116) ist angesichts der sehr geringen Drop Out-Rate von 5 % nicht relevant verzerrt.

Die mediane Expositionsdauer in der Studie VX16-809-116 allein lag bei 96 Wochen, für die hier vorliegende Darstellung über die Gesamtbehandlungsdauer beider Studien beträgt sie 120 Wochen.

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.

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) und dem Ende der Studie VX16-809-116 nach insgesamt 120 Wochen für die Studienpopulation prinzipiell kein hohes Verzerrungspotenzial besitzen. Das hohe Verzerrungspotenzial im Sinne der in der Dossier-Vorlage geforderten Einstufung besteht für den direkten Vergleich gegen eine Vergleichstherapie, was aber in der Studie nicht untersucht werden konnte.

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 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	untersucht in Studie VX16- 809-116
Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} zu Woche 120	ja
Morbidität: absolute Veränderung des FEV ₁ % zu Woche 120	ja
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120	ja
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120	ja
Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120	ja
Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 120	ja
Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 120	ja
Mortalität bis Woche 120	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 nach SOC und PT	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 120	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 120	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 120	ja

4.3.2.3.3.1 Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} zu Woche 120 – 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 4-107: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} zu Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Der <i>Lung Clearance Index</i> (LCI) gilt als Marker für Veränderungen in den kleinsten Atemwegen (membranöse Bronchiolen). Der LCI wird mittels des sog. <i>Multiple-Breath Washout Tests</i> (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Der Patient atmet reinen Sauerstoff ein und es wird gemessen, wie viele Lungenumsätze nötig sind, bis der Stickstoff (N₂), der sich physiologisch im Gewebe befindet, „ausgewaschen“ ist, d.h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI_{2,5} gibt die Anzahl der Lungenumsätze an, bis nur noch 2,5% (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind. Der LCI wurde ausschließlich bei Patienten gemessen, die zum Zeitpunkt des Screenings der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) mind. drei Jahre alt waren und von denen die Einwilligung der Eltern über die Teilnahme an der „LCI-Substudie“ vorlag. In der Studie wurden zu Studienbeginn, zu Woche 4, 24 und 26 (VX15-809-115 Part B) sowie zu Tag 1, Woche 24, 48 und Woche 96 (VX16-809-116) jeweils mehrere Messungen durchgeführt, anhand derer Ergebnisse ein LCI_{2,5}-Wert bestimmt wurde. Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten, ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen Bronchodilatators (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Atrovent®) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte der MBW-Test sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollte der MBW-Test vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgender Vorgaben erfolgen: • Falls der MBW-Test des Patienten an Tag 1 (VX15-809-115, Part B) 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 ein MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 (VX15-809-115, Part B) vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jeder MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Der MBW-Test sollte jeweils vor der spirometrischen Untersuchung durchgeführt werden. In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des LCI_{2,5} von Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) zu Woche 120 dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> derjenigen Patienten, die zum Screening-Zeitpunkt der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) mind. drei Jahre alt waren und für die die Einwilligung über die Teilnahme an der LCI-Substudie vorlag.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, LCI-Substudie

Studie VX16-809-116	Baseline ^a		Woche 120		Mittlere Änderung zwischen Baseline ^a und Woche 120 Mittelwert ± SD [95%-KI]
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	
LUM/IVA	22	8,81±1,87	21	8,71±1,65	-0,20±1,55 [-0,99; 0,60]
Quelle: Tabelle 14.2.8.1 im Studienbericht					
^a Baseline ist definiert als der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall					

Der mittlere Wert des LCI_{2,5} sinkt bis zu Woche 120 statistisch nicht signifikant um 0,2 Lungenumsätze. Der LCI_{2,5} konnte laut Operationalisierung nur in einer Subgruppe von Patienten gemessen werden („LCI-Substudie“), sodass hier die Fallzahl relevant reduziert ist.

Abbildung 5 zeigt den grafischen Verlauf des LCI_{2,5} über die Studiendauer.

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

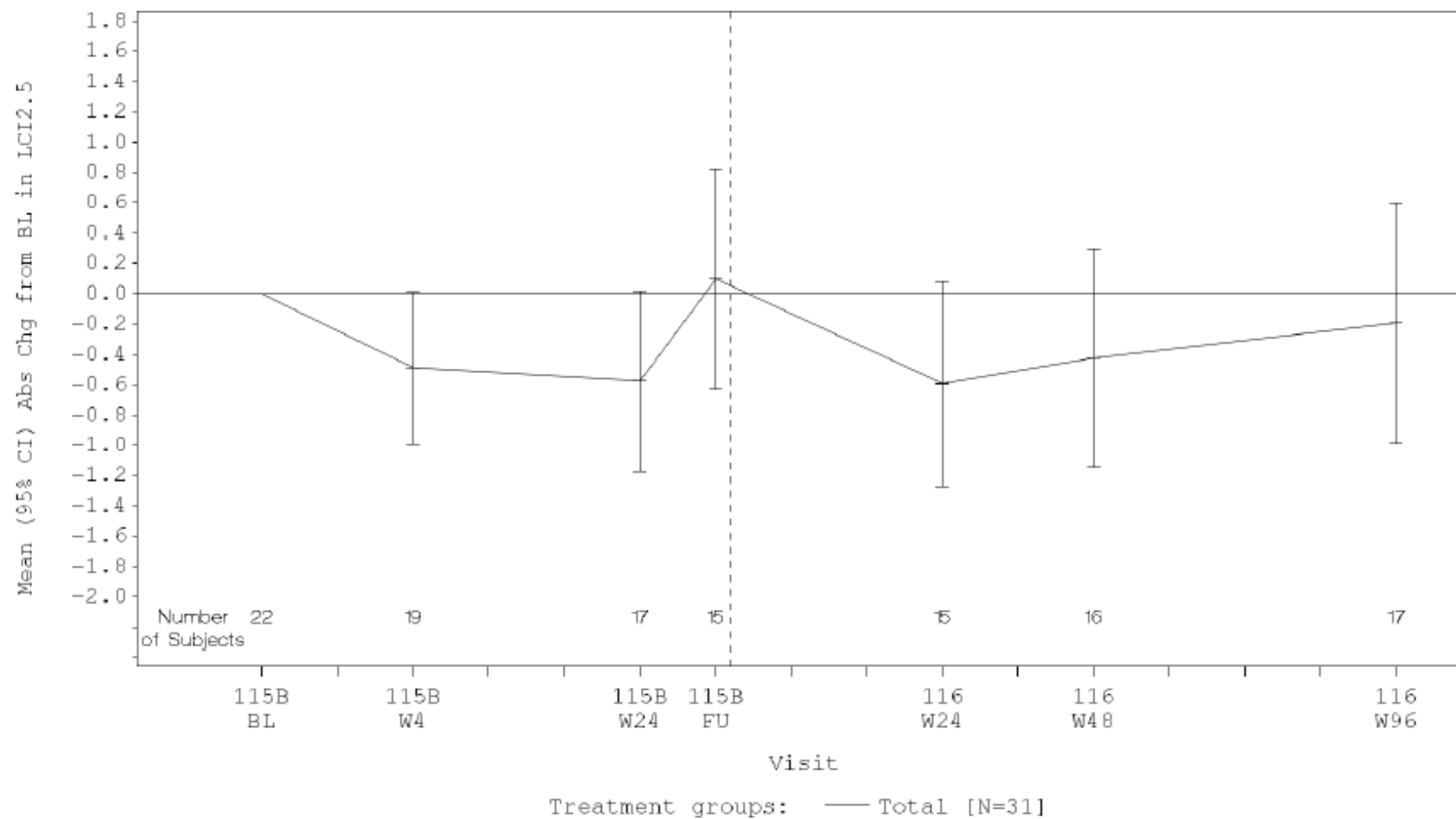


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, LCI-Substudie

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

4.3.2.3.2 Morbidität: absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 120 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu Studienbeginn sowie zu Tag 15, Woche 4, 8, 16, 24 und 26 (VX15-809-115, Part B) sowie zu Tag 1, Tag 15, Woche 24, 48 und 96 (VX16-809-116) gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Die spirometrische Untersuchung wurde ausschließlich bei Patienten durchgeführt, die zum Zeitpunkt des Screenings (VX15-809-115, Part B) mind. 3 Jahre alt waren. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen Bronchodilatators (z.B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (Atrovent®) 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. Während der Screeningphase (VX15-809-115, Part B) 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: • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 (VX15-809-115, Part B) 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 (VX15-809-115, Part B) vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte mittels tabellierter Normwerte, die von der <i>Global Lung Initiative</i> ermittelt wurden (94). Die spirometrischen Daten wurden einer zentralen Qualitätskontrolle unterzogen. Das Verhältnis des FEV₁ zu diesem Normwert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) zu Woche 24 sowie zu Woche 120 dargestellt. Dargestellt sind die Resultate für das <i>Full Analysis Set</i> derjenigen Patienten, die zum Screening-Zeitpunkt der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) mind. drei Jahre alt waren.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, *Full Analysis Set* < 3 Jahre bei Baseline (Studie 115B)

Studie VX16-809-116	Baseline ^a		Woche 120		Mittlere Änderung zwischen Baseline ^a und Woche 120 [%] Mittelwert ± SD [95%-KI]
	N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	
LUM/IVA	15	85,4±10,6	13	87,9±11,1	0,4±13,2 [-7,5; 8,4]

Quelle: Tabelle 14.2.7 im Studienbericht

^a Baseline ist definiert als der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115

Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

Der mittlere FEV₁% Wert ändert sich nur gering zu Woche 120, wobei der Parameter FEV₁% laut Operationalisierung nur bei wenigen Patienten erhoben wurde.

Abbildung 6 zeigt den grafischen Verlauf des FEV₁% über die Studiendauer.

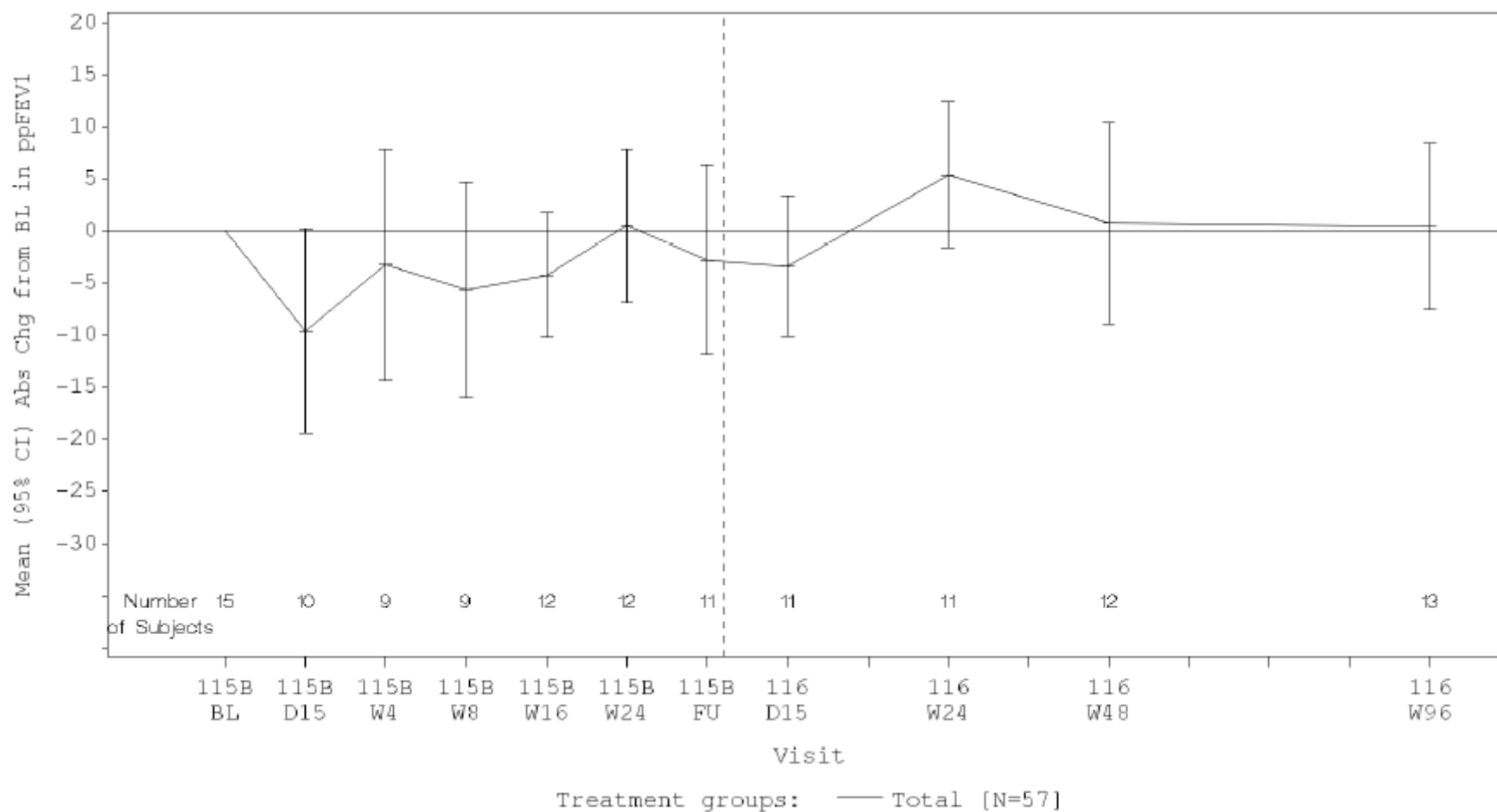


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, Full Analysis Set < 3 Jahre bei Baseline (Studie 115B)

4.3.2.3.3 Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120 – 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 4-111: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe sowie nur leichte Kleidung tragen. Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des BMI von Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) zu Woche 120 dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem FAS.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

Studie VX16-809-116	Baseline ^a		Woche 120		Mittlere Änderung zwischen Baseline ^a und Woche 120 Mittelwert $\pm$ SD [95%-KI]
	N	Mittelwert $\pm$ SD	N	Mittelwert $\pm$ SD	
LUM/IVA	57	0,16 $\pm$ 0,82	47	0,42 $\pm$ 0,77	0,27 $\pm$ 0,73 [0,05; 0,48]
Quelle: Tabelle 14.2.2.1.2 im Studienbericht					
^a Baseline ist definiert als der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall					

Der BMI z-Score stieg zu Woche 120 im Mittel um 0,27 an. Diese Änderung ist statistisch signifikant.

Abbildung 7 zeigt den grafischen Verlauf des BMI z-Score über die Studiendauer.

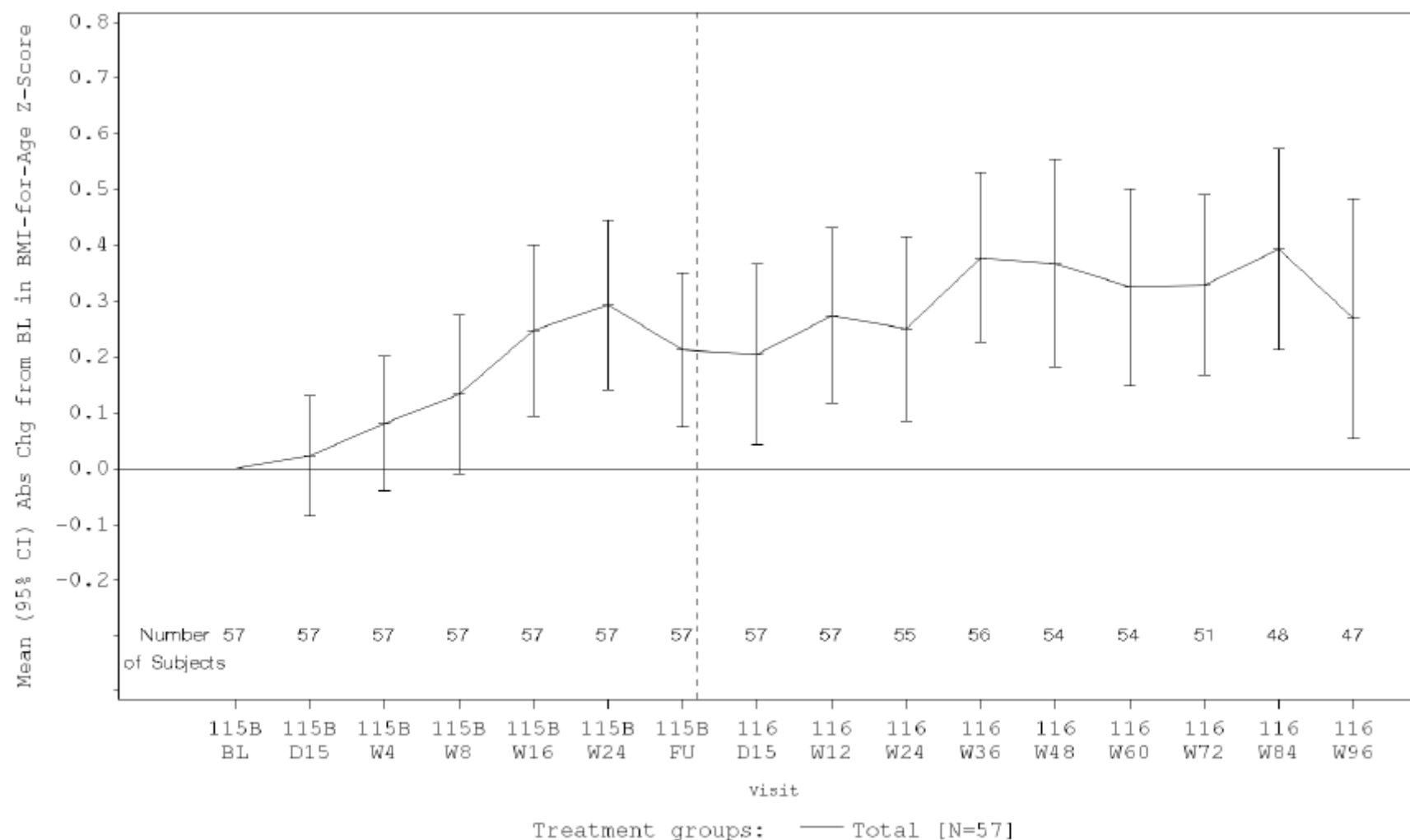


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

4.3.2.3.4 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120 – 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 4-113: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Zu Studienbeginn, zu Woche 4, 8, 24 und 26 (VX15-809-115, Part B) sowie zu Tag 1, Woche 24, 58 und 96 (VX16-809-116) erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Es wurden jeweils zwei Proben genommen (d.h. eine pro Arm). 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. Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität. In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) zu Woche 120 dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem FAS.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

Studie VX16-809-116	Baseline ^a		Woche 120		Mittlere Änderung zwischen Baseline ^a und Woche 120 [mmol/l] Mittelwert ± SD [95%-KI]
	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	
LUM/IVA	53	105,8±7,3	42	78,2±11,1	-29,6±12,7 [-33,7; -25,5]
Quelle: Tabelle 14.2.1 im Studienbericht					
^a Baseline ist definiert als der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall					

Die mittlere Schweißchloridkonzentration sank um knapp 30 mmol/l. Diese Änderung ist statistisch signifikant.

Abbildung 8 zeigt den grafischen Verlauf der Schweißchloridkonzentration über die Studiendauer.

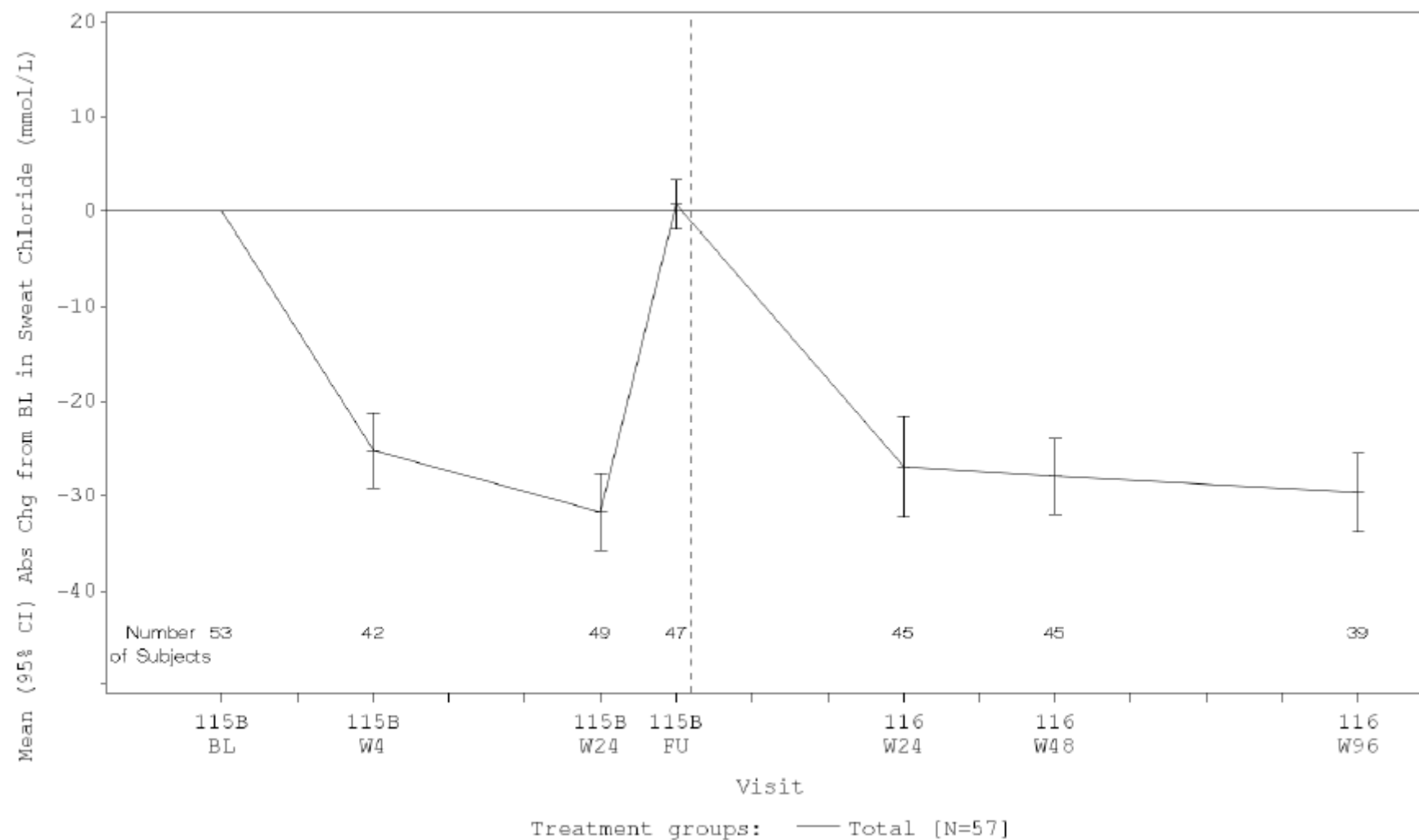


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

4.3.2.3.5 Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – 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 4-115: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Zu Studienbeginn, zu Woche 4, 8, 24 und 26 (VX15-809-115, Part B) sowie zu Tag 1, Woche 48 und 96 (VX16-809-116) erfolgte die Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung des fäkalen Elastase-1 Werts. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt. Die fäkale Elastase-1 wird in µg/g gemessen. In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte von Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) zu Woche 120 dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem FAS.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

Studie VX16-809-116	Baseline ^a		Woche 120		Mittlere Änderung zwischen Baseline ^a und Woche 120 [µg/g] Mittelwert ± SD
	N	Mittelwert ± SD [µg/g]	N	Mittelwert ± SD [µg/g]	
LUM/IVA	45	11,3±16,1	30	136,0±177,6	132,6±174,2
Quelle: Tabelle 14.2.4.1 im Studienbericht					
^a Baseline ist definiert als der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, SD = Standardabweichung					

Zu Beginn der Studie VX15-809-115 waren alle Patienten pankreasinsuffizient, was bisher als irreversibel für die Patienten im Anwendungsgebiet galt. Die mittleren Laborwerte stiegen jedoch unter LUM/IVA zu Woche 120 deutlich um ca. 130 µg/g an. Sechs der vormals pankreasinsuffizienten Patienten erreichten zu Woche 120 eine Pankreassuffizienz.

Abbildung 9 und Abbildung 10 zeigen den grafischen Verlauf der fäkalen Elastase-1 über die Studiendauer sowie einen sog. Spaghetti-Plot mit den patientenindividuellen Verläufen.

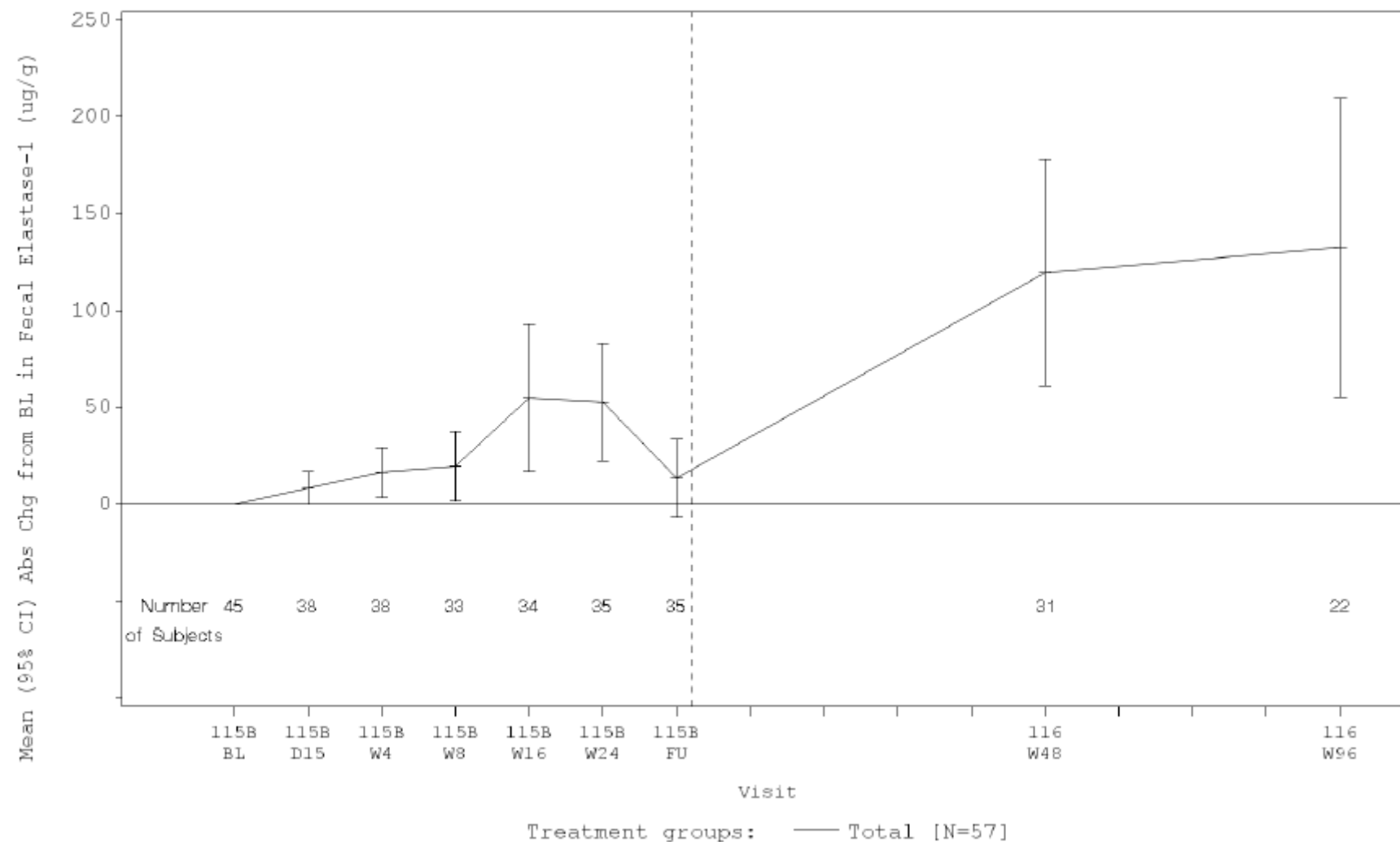


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

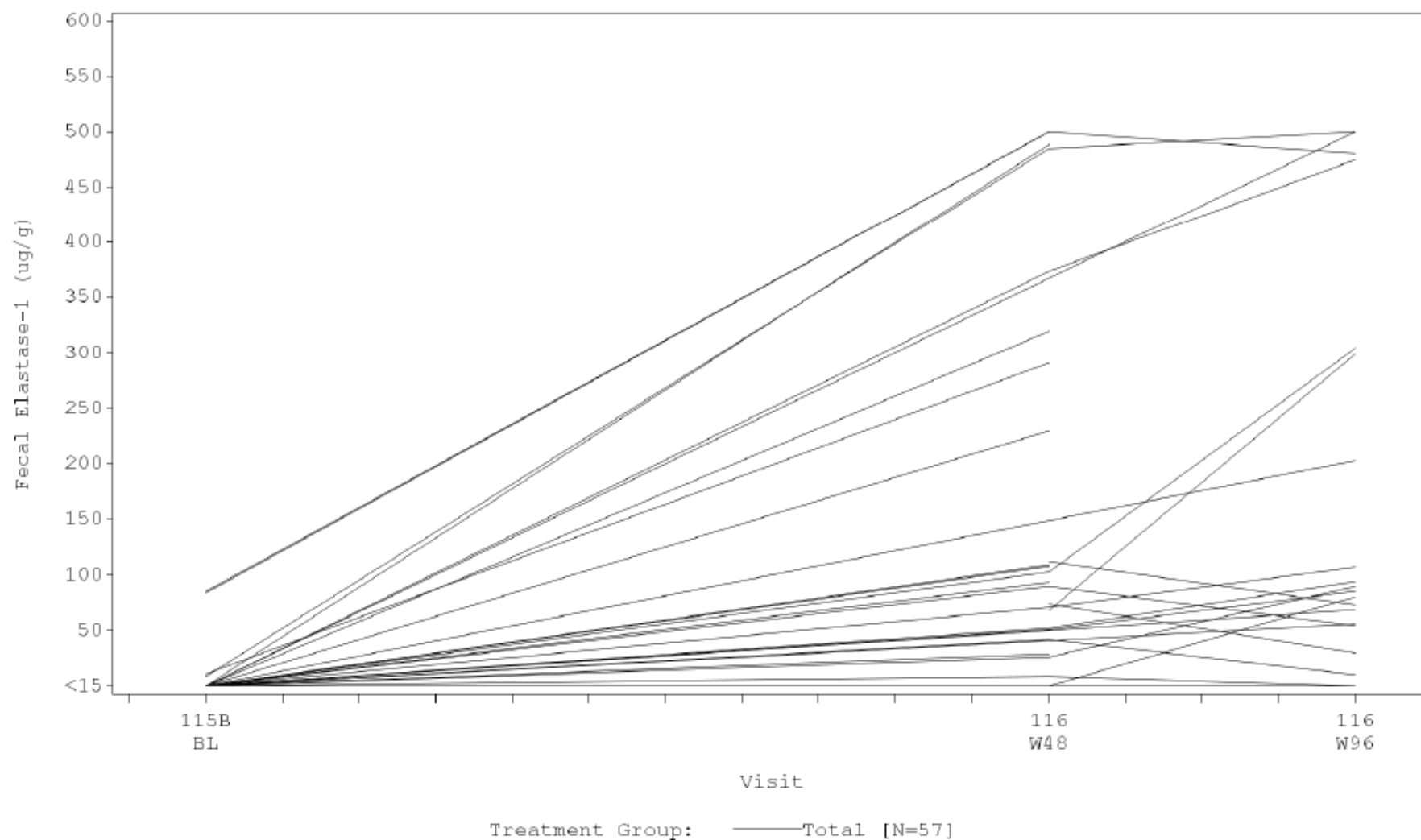


Abbildung 10: Spaghetti-Plot für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

4.3.2.3.3.6 Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120 – 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 4-117: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Zu jedem Studienbesuch der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) sowie zu Tag 1, Woche 48 und 96 (VX16-809-116) erfolgte die Sammlung von Blutproben zu Bestimmung des immunreaktiven Trypsinogen (IRT). Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt. Das IRT wird in ng/ml gemessen. In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der IRT-Werte von Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) zu Woche 120 dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem FAS.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

Studie VX16-809-116	Baseline ^a		Woche 120		Mittlere Änderung zwischen Baseline ^a und Woche 120 [ng/ml] Mittelwert ± SD
	N	Mittelwert ± SD [ng/ml]	N	Mittelwert ± SD [ng/ml]	
LUM/IVA	52	305,1±351,3	45	193,3±222,0	-108,5±306,6

Quelle: Tabelle 14.2.5 im Studienbericht

^a Baseline ist definiert als der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115

Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, SD = Standardabweichung

Erhöhte IRT-Messwerte deuten auf Pankreasgewebssstress hin, der wiederum mit Gewebsschaden sowie eingeschränkter Pankreasfunktion assoziiert sein kann.

Die mittleren Werte für das immunreaktive Trypsinogen sanken zu Woche 120 um ca. 110 ng/ml. Diese sehr ausgeprägte Änderung verweist, ebenfalls wie die Verbesserung der fäkalen Elastase-1 Werte, auf die niemals mit einer der symptomatischen Therapien erreichte Rekonstruktion der Pankreasfunktion. Erwartungsgemäß können diese positiven Entwicklungen langfristig für die Kleinkinder einen multifaktoriellen Vorteil für die körperliche Entwicklung, Ernährungssituation und damit u.a. auch der Lungenfunktion nach sich ziehen wird. Dass es sich hier um eine kausale Wirkung von LUM/IVA handelt, wird auch durch den Verlauf über die Washout-Phase am Ende der Studie VX15-809-115 und das Wiedereinsetzen dieser Veränderung in gleicher Größenordnung nach Wiederbeginn der Behandlung illustriert. Eine Reduktion des Pankreasgewebssstress durch LUM/IVA, erkennbar durch die hier gezeigte Senkung des IRT, ist in dieser Population von Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren auch als klinisch relevant einzuschätzen.

Abbildung 11 zeigt den grafischen Verlauf des immunreaktiven Trypsinogen über die Studiendauer.

.

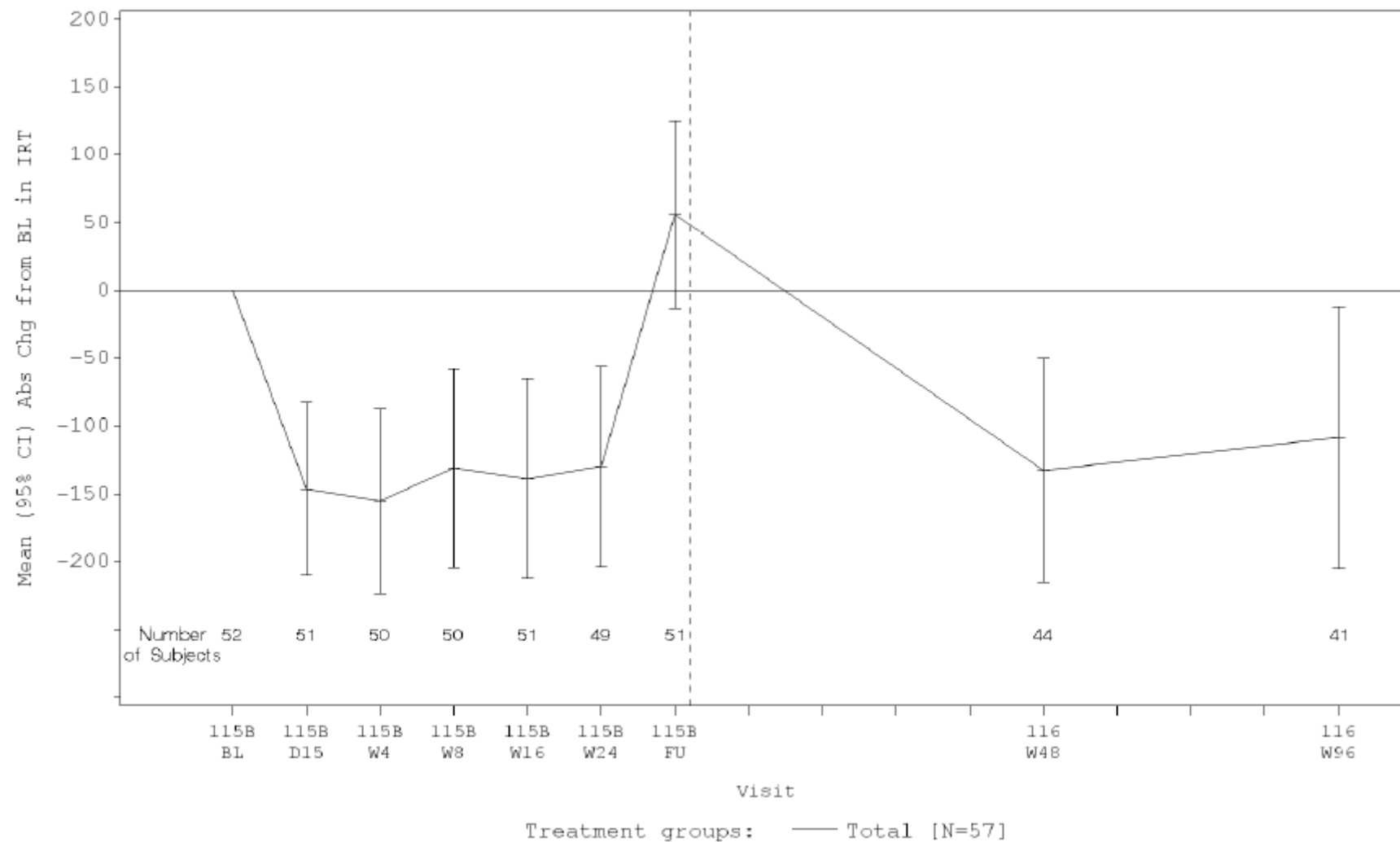


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

4.3.2.3.3.7 Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 120 – 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 4-119: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert: Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i.v.) und das Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien von Liste A oder mind. zwei Kriterien von Liste B zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe: <u>Liste A:</u> • Abfall des FEV₁% um ≥ 10 % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend) • Sauerstoffsättigung < 90 % in geschlossenen Räumen oder ≥ 5 % Abfall gegenüber Baseline • Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild • Hämoptysis <u>Liste B:</u> • Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mind. 3 Tage) • Neue oder verstärkte Geräusche bei der Auskultation (für mind. 3 Tage) • Gewichtsverlust um ≥ 5 % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate • Vermehrter Husten (für mind. 3 Tage) • Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mind. 3 Tage) • Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mind. 3 Tage) In diesem Abschnitt ist die Rate der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 120 dargestellt sowie die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahre. Die Analysen beruhen auf dem FAS.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

Studie VX16-809-116	LUM/IVA N=60 ^a
Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation	37 (61,7%)
Anzahl pulmonaler Exazerbationen	82
Anzahl Patientenjahre	137,6
Anzahl pulmonaler Exazerbationen pro Patientenjahr	
Mittelwert ± SD	0,63 ± 0,99
Median (Min - Max)	0,39 (0,00 – 5,79)
Quelle: Tabelle 14.2.3.2 im Studienbericht	
^a In dieser Auswertung sind alle Patienten der Vorgängerstudie eingeschlossen. Das FAS umfasst somit auch die 3 Patienten, die nicht in die Studie VX16-809-116 aufgenommen wurden.	
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum	

Ca. 60 % der Patienten hatte mind. eine pulmonale Exazerbation bis Woche 120. Die mittlere Anzahl pro Patientenjahr betrug 0,63 pulmonale Exazerbationen.

4.3.2.3.3.8 Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 120 – 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 4-121: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Die Patienten wurden zu jedem Studienbesuch nach geplanten und ungeplanten Hospitalisierungen gefragt, die länger als 24 Stunden andauerten. Es wurden die Datumsangaben sowie die Gründe der Hospitalisierung dokumentiert und dabei die folgenden Informationen bestimmt: • Anzahl geplanter Hospitalisierungen aufgrund von CF (z.B. prophylaktische Antibiotikatherapie) • Anzahl aller ungeplanten Hospitalisierungen • Anzahl der Tage aller ungeplanter Hospitalisierungen In diesem Abschnitt ist die Rate der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 120 dargestellt sowie die Anzahl der Hospitalisierungen pro Patientenjahre. Die Analysen beruhen auf dem FAS.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, FAS

Studie VX16-809-116	LUM/IVA N=60^a
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung wegen CF-Ereignissen	17 (28,3%)
Anzahl Hospitalisierung wegen CF-Ereignissen	28
Anzahl Patientenjahre	137,6
Anzahl Hospitalisierung wegen CF-Ereignissen pro Patientenjahr	
Mittelwert ± SD	0,28 ± 0,80
Median (Min - Max)	0,00 (0,00 – 5,79)
Quelle: Tabelle 14.2.3.2 im Studienbericht	
^a In dieser Auswertung sind alle Patienten der Vorgängerstudie eingeschlossen. Das FAS umfasst somit auch die 3 Patienten, die nicht in die Studie VX16-809-116 aufgenommen wurden.	
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum	

Ca. 28 % der Patienten hatten mind. eine Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 120. Die mittlere Anzahl pro Patientenjahr betrug 0,28 Hospitalisierungen.

4.3.2.3.3.9 Mortalität bis Woche 120 – 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 4-123: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 120 gemeldet wurden. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> . Als Beobachtungszeit gilt der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) bis zum Ende der Studie VX16-809-116 plus einem 2-wöchigen <i>Safety Follow-Up</i> .

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX16-809-116	Total N=57
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0,0%)
Quelle: Tabelle 14.3.1.1 im Studienbericht	
Abkürzungen: N = Anzahl	

Es ist kein Todesfall aufgetreten bis Woche 120.

4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – 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 4-125: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Anzahl der Patienten, für die mind. ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 120 gemeldet wurde. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> . Als Beobachtungszeit gilt der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) bis zum Ende der Studie VX16-809-116 plus einem 2-wöchigen <i>Safety Follow-Up</i> .

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX16-809-116	Total N=57
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	56 (98,2%)
Quelle: Tabelle 14.3.1.1 im Studienbericht	
Abkürzungen: N = Anzahl	

Für nahezu alle Patienten (98 %) wurden unerwünschte Ereignisse gemeldet.

4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 nach SOC und PT – 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 4-127: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 120 gemeldet wurde. Es werden die jeweiligen Ereignisse getrennt nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT, beide nach MedDRA, Version 22.0) aufgeführt, sofern sie bei mind. 10 % der Patienten aufgetreten sind. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>. Als Beobachtungszeit gilt der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) bis zum Ende der Studie VX16-809-116 plus einem 2-wöchigen <i>Safety Follow-Up</i>.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 nach SOC und PT – weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX16-809-116	Total N=57
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	53 (93,0%)
Husten	47 (82,5%)
Nasenverstopfung	25 (43,9%)
Rhinorrhoe	18 (31,6%)
Schmerzen im Oropharynx	10 (17,5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	50 (87,7%)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	14 (24,6%)
Infektion der oberen Atemwege	13 (22,8%)
Ohreninfektion	12 (21,1%)
Sinusitis	12 (21,1%)
Nasopharyngitis	8 (14,0%)
Otitis media	7 (12,3%)
Pharyngitis durch Streptokokken	6 (10,5%)
Untersuchungen	33 (57,9%)
Staphylokokken-Test erhöht	12 (21,1%)
Alaninaminotransferase erhöht	10 (17,5%)
Pseudomonas-Test positiv	9 (15,8%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (54,4%)
Erbrechen	17 (29,8%)
Vertopfung	8 (14,0%)
Abdominalschmerz	7 (12,3%)
Diarrhoe	6 (10,5%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (54,4%)
Fieber	23 (40,4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (19,3%)
Ausschlag	3 (5,3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (14,0%)
Appetit vermindert	6 (10,5%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (12,3%)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (12,3%)
Quelle: Tabelle 14.3.1.2 im Studienbericht	
Abkürzungen: N = Anzahl	

4.3.2.3.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 120 – 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 4-129: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 120 gemeldet wurde. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potentiell lebensbedrohlich“. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> . Als Beobachtungszeit gilt der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) bis zum Ende der Studie VX16-809-116 plus einem 2-wöchigen <i>Safety Follow-Up</i> .

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX16-809-116	Total N=57
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (14,0%)
Quelle: Tabelle 14.3.1.1 im Studienbericht	
Abkürzungen: N = Anzahl	

Für 14 % der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 gemeldet.

4.3.2.3.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – 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 4-131: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 120 gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als unerwünschtes Ereignis, wenn mindestens einer der folgenden Gründe 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 Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>. Als Beobachtungszeit gilt der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) bis zum Ende der Studie VX16-809-116 plus einem 2-wöchigen <i>Safety Follow-Up</i>.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX16-809-116	Total N=57
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (26,3%)
Quelle: Tabelle 14.3.1.1 im Studienbericht	
Abkürzungen: N = Anzahl	

Für 26 % der Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 120 gemeldet.

4.3.2.3.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-133: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit anschließendem darauf basierendem Therapieabbruch bis Woche 120 gemeldet wurde. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> . Als Beobachtungszeit gilt der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) bis zum Ende der Studie VX16-809-116 plus einem 2-wöchigen <i>Safety Follow-Up</i> .

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX16-809-116	Total N=57
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (5,3%)
Quelle: Tabelle 14.3.1.1 im Studienbericht	
Abkürzungen: N = Anzahl	

Für 5 % der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse bis Woche 120 gemeldet, die zum Therapieabbruch führten.

4.3.2.3.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 120 – 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 4-135: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 120 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-116	Anzahl der Patienten, für die unerwünschte Ereignisse, kodiert mit mind. einem der folgenden <i>Preferred Terms</i> (PT) (nach MedDRA, Version 22.0) im Rahmen der Studie bis Woche 120 gemeldet wurden: <u>erhöhte Transaminasenwerte:</u> <i>ALT abnormal, ALT increased, AST abnormal, AST increased, transaminases abnormal, transaminases increased, liver function test abnormal, liver function test increased, hypertransaminasaemia, hepatic enzyme increased, hepatic enzyme abnormal.</i> <u>respiratorische Symptome:</u> <i>chest discomfort, dyspnea, respiration abnormal.</i> <u>respiratorische Ereignisse:</u> <i>asthma, bronchial hyperreactivity, bronchial hyper-reactivity, chest discomfort, dyspnea, respiration abnormal, wheezing.</i> Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>. Als Beobachtungszeit gilt der Studienbeginn der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) bis zum Ende der Studie VX16-809-116 plus einem 2-wöchigen <i>Safety Follow-Up</i>.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 120 – weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX16-809-116	Total N=57
erhöhte Transaminasenwerte	
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (17,5%)
respiratorische Symptome	
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (4,7%)
respiratorische Ereignisse	
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (8,8%)
Quelle: Tabellen 14.3.1.9 – 14.3.1.11 im Studienbericht	
Abkürzungen: N = Anzahl	

Erhöhte Transaminasenwerte wurden für 17,5 % der Patienten bis Woche 120 gemeldet worden. Die Mehrheit war in der Ausprägung mild oder moderat. Für respiratorische Symptome bzw. Ereignisse lag die Rate bei lediglich ca. 5 % bzw. 9 % der Patienten. Für diese unerwünschten Ereignisse stellen die Häufigkeiten über 2,5 Jahre Behandlungsdauer unter weitgehenden Alltagsbedingungen eine sehr niedrige Rate dar, die das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von LUM/IVA bei Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren unterstreicht.

4.3.2.3.16 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.20.***

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-137: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereinträge	Publikationen
VX16-809-116	(92)	(90, 91)	(93)

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 einer explorativen RCT von hoher Qualität herangezogen (VX16-809-121). Die Studie besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen LUM/IVA und der zVT (BSC).

Zusätzlich werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt (VX16-809-116). Diese ist die Verlängerungsstudie der Studie VX15-809-115 (Part B), welche bei Ersteinreichung dieses Nutzendossiers dargestellt wurde, und sie zeigt Langzeit-Ergebnisse nach insgesamt 120 Wochen Behandlung mit LUM/IVA.

Ergänzend wird die PASS VX14-809-108 als nicht randomisierte Studie beschrieben, welche in der aktuellen, vierten Zwischenauswertung Ergebnisse anhand von Registerdaten über 1 Jahr liefert.

Die Studien VX16-809-116 und VX14-809-108 sind mangels Randomisierung als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Als unterstützende Evidenz liefern diese Studien dennoch wichtige Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht primär auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel LUM/IVA und der zVT aus der dargestellten RCT VX16-809-121 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 4-138: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt aus Studie VX16-809-121 (Part 1)

Endpunkt	Effektschätzer Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von LUM/IVA + BSC vs. BSC
Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48 Global Chest Score	Hedges' g: -0,22 [-0,84; 0,40], p=0,476	Zusatznutzen nicht belegt
Morphological Chest Score	Hedges' g: -0,03 [-0,65; 0,59], p=0,929	Zusatznutzen nicht belegt
Perfusion Chest Score	Hedges' g: -0,44 [-1,06; 0,17], p=0,151	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 48 Wochen kontinuierlich	Hedges' g: -0,54 [-1,15; 0,07], p=0,081	Zusatznutzen nicht belegt
Responderanalyse (≥ 15% Verbesserung zu Woche 48)	RR: 3,66 [0,50; 26,83]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48	Hedges' g: 0,69 [0,07; 1,31], p=0,030	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48	Hedges' g: 0,47 [-0,14; 1,09], p=0,127	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48	Hedges' g: -0,02 [-0,63; 0,58], p=0,938	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen	Hedges' g: -1,53 [-2,21; -0,85], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen	Hedges' g: 0,48 [-0,13; 1,09], p=0,120	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	RR: 0,69 [0,40; 1,18], p=0,170	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	RR: 2,29 [0,29; 18,00], p=0,432	Zusatznutzen nicht belegt

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

Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	RR: 1,83 [0,22; 15,08], p=0,575	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	HR: 0,558 [0,250 - 1,245], p=0,154	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	HR: 2,303 [0,269 – 19,723], p=0,446	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	HR: 1,812 [0,202 – 16,213], p=0,595	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	RR: 0,97 [0,92; 1,03], p=0,317	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,89 [0,79; 0,998], p=0,046	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	RR: 1,83 [0,22; 15,08], p=0,575	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MRT = Magnetresonanztomographie, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar		

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 4-138 für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie VX16-809-121 erläutert, die einen Zusatznutzen belegen. Darüber hinaus werden im jeweiligen Zusammenhang auch Ergebnisse der in „weiteren Untersuchungen“ dargestellten Evidenz der Studien VX16-809-116 und VX14-809-108 diskutiert, sofern sie zu einer Bewertung des Zusatznutzens beitragen.

Vorausgeschickt werden soll, dass im Ergebnis der ersten Nutzenbewertung zum vorliegenden Anwendungsgebiet A der G-BA bereits einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor festgestellt hat (1). Dieser Beschluss war befristet worden, um eine Quantifizierung nach Abschluss der explorativen, randomisierten Studie VX16-809-121 zu ermöglichen. Das vorliegende Nutzendossier wird daher zum Fristablauf eingereicht, da die neue wissenschaftliche Bewertungsgrundlage nunmehr vorliegt.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des LCI_{2,5} und zusätzliche Responderanalyse für diesen Endpunkt

Der G-BA hat in der Erstbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet A den Parameter LCI_{2,5} zur Ableitung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens herangezogen (1). Die Messung des LCI ermöglicht eine sehr frühere Erkennung bestehender struktureller Lungenschädigungen. Hieraus eröffnet sich die Möglichkeit einer früheren Intervention, welche einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegenwirken kann, womit ihr weiterer Abfall verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden kann. Dies konstatierte ebenfalls der G-BA in seiner Beschlussfassung zur Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab dem 6. bzw. 2. Lebensjahr (1, 11).

Im Lumacaftor/Ivacaftor -Arm der Studie VX16-809-121 sank und verbesserte sich der mittlere Wert des LCI_{2,5} über 48 Wochen um ca. 0,7 Lungenumsätze (95%-KI: [-1,48; 0,07]; p=0,075), während unter Placebo keine relevante Veränderung zu sehen war. Der positive Behandlungseffekt ist numerisch deutlich ausgeprägt, statistisch ist er nicht signifikant. Bezüglich der durchgeführten Subgruppenanalyse ergab sich kein Hinweis auf Effektmodifikation.

Die Responderrate (Response liegt bei mindestens 15-prozentiger Verbesserung des LCI_{2,5} im Vergleich zu Baseline vor) war unter Lumacaftor/Ivacaftor um knapp 17 Prozentpunkte höher als unter BSC (22,9 % vs. 6,3 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant, jedoch ein bemerkenswertes Signal für eine erhöhte Response unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo über 48 Wochen hinsichtlich der Verlangsamung der Progression.

Hierzu soll jedoch erläutert werden, dass es sich bei dieser explorativen Studie um eine logistisch sehr komplizierte und in dieser sehr jungen Altersgruppe im Anwendungsgebiet vermutlich einmalige RCT handelt. So war allein deren Durchführbarkeit an bestimmten CF-Zentren, die zusätzlich über eine spezialisierte MRT-Bildgebung verfügen, eine sehr hohe Hürde. Die Fallzahl dieser RCT an Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren konnte nicht im klassischen

Sinne einer konfirmatorischen Studie geplant werden. Daher ist die Studie explorativ. Mithin lag a priori keine geplante Power für den LCI_{2,5} vor, einen vorhandenen Behandlungseffekt zugunsten Lumacaftor/Ivacaftor bei kontrollierten Irrtumswahrscheinlichkeiten nachweisen zu können. Für diese sehr junge Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, ist weiterhin die besondere Bedeutung von Endpunkten wie die MRT-Messung zur Erfassung von frühen Veränderungen der CF hervorzuheben. Die MRT-Scores korrelieren sowohl mit dem klinischen Gesamtbild als auch dem Krankheitsfortschreiten, sodass eine frühzeitige Therapienotwendigkeit angezeigt wird.

Dem G-BA lagen zur o.g. Erstbewertung die Ergebnisse des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung in der einarmigen Studie VX15-809-115 vor. Die mittlere Reduktion des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung mit LUM/IVA vs. Baseline betrug in der Studie 0,58 Lungenumsätze (95%-KI: [-1,17; 0,02]; p=0,056). Nach insgesamt 120 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der hier in Modul 4A dargestellten Verlängerungsstudie VX16-809-116 zur Studie VX15-809-115 betrug die mittlere Reduktion des LCI_{2,5} vs. Baseline 0,20 Lungenumsätze (95%-KI: [-0,60; 0,99]). Dieses Ergebnis bedeutet gleichzeitig, dass es für die Patienten über ca. 2,5 Jahre hinweg keine Progression der Lungenveränderung gab, welche bei nur symptomatischer Therapie zu erwarten ist. Auch sei hier weiterhin angemerkt, dass die Bestimmung des LCI_{2,5} in den Studien VX15-809-115 und VX16-809-116 jeweils nur bei einer kleinen Subpopulation möglich war (Patienten der „LCI-Substudie“, die zum Screening-Zeitpunkt der Vorgängerstudie VX15-809-115 mind. drei Jahre alt waren und für die die Einwilligung über die Teilnahme an der LCI-Substudie vorlag). Diese Ergebnisse der nicht-vergleichenden Studien stützen den nun gezeigten numerisch deutlich ausgeprägten Behandlungseffekt der RCT VX16-809-121.

Vor diesem Hintergrund sollten die mittleren Veränderungen und die zusätzlich vorgelegten Responderanalysen des LCI_{2,5} und deren jeweils stark ausgeprägte Trends zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Sinne einer deutlichen, patientenrelevanten Verlangsamung der Progression interpretiert werden. **Die vorgelegten Ergebnisse zum LCI_{2,5} bestätigen den Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren im Anwendungsgebiet A.** Die hier gezeigte, gleiche Effektrichtung im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 Jahren stärkt weiterhin die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde (1).

Morbidität: Mittlere Veränderung des BMI z-Scores

Der BMI z-Score ist in der betrachteten Altersgruppe eine anerkannte Vergleichsbasis für den Ernährungszustand.

Die mittlere absolute Veränderung (zu Woche 48 versus Baseline) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo bezüglich des BMI z-Score war mit einem Wert von 0,41 statistisch signifikant. Hedges' g für diese Änderung beträgt 0,69 (95%-KI [0,07; 1,31], p=0,030). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nicht vor.

Somit liegt unter Lumacaftor/Ivacaftor eine statistisch signifikante Verbesserung der Ernährungssituation für die Kleinkinder im Anwendungsgebiet A vor. Bei früher Intervention können so Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Hinsichtlich der Interpretation der Relevanz ist zu beachten, dass es sich beim BMI z-Score bereits um ein standardisiertes Effektmaß (des BMI) handelt. Die Standardisierung erfolgt hier basierend auf den Verteilungsparametern des BMI gesunder Kinder im gleichen Alter in der Bevölkerung. Obwohl die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls des BMI z-Scores (bzw. des Hedges' g) einen Wert unter dem Schwellenwert von 0,2 ausweist, ist dies im Rahmen dieser explorativen Studie bei den Kleinkindern als relevanter Effekt einzuschätzen, der einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Dies ist u. a. dadurch begründet, dass die begrenzte Fallzahl in der Studie ein breiteres 95%-Konfidenzintervall des Effektschätzers bedingt. Das hier gezeigte Ausmaß der Verbesserung übersteigt (placebokontrolliert) den Effekt, der in der hier zusätzlich dargestellten Studie VX16-809-116 gezeigt werden konnte (dort wurde über 120 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung um einen Wert von 0,27 erreicht; nach 24 Wochen waren es für diese Patienten ein Zugewinn um 0,29 im BMI z-Score). Dabei ist außer dem fehlenden Vergleichsarm in der Studie VX16-809-116 die größere Fallzahl mit LUM/IVA-Behandlung (n = 57) im Vergleich zu n = 35 in der Studie VX16-809-121 zu berücksichtigen.

Hinsichtlich der gezeigten Verbesserung des Ernährungszustandes der Kleinkinder soll erwähnt werden, dass die ebenfalls in der Studie VX16-809-121 gezeigten Verbesserungen in den Markern der Pankreasfunktion (z. B. hinsichtlich der FE-1), die bisher ausschließlich unter Lumacaftor/Ivacaftor und niemals unter BSC gezeigt werden konnten, ebenfalls die Verbesserung der Ernährungssituation belegen. Diesen Effekten haben auch die anwesenden Vertreter der Fachkreise bei der Anhörung zur ersten Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet A besondere Bedeutung beigemessen und als Durchbruch in der Therapie bewertet (12). Auch in der hier ebenfalls dargestellten einarmigen Langzeitstudie VX16-809-116 wurden über eine Behandlungsdauer von 120 Wochen hinsichtlich der FE-1 und des IRT sehr ausgeprägte und statistisch signifikante Verbesserungen gezeigt, was wegen der Aufrechterhaltung dieser bisher nie dagewesenen Effekte besonders relevant für die Ernährungssituation der Kleinkinder ist.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI z-Score** eine zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Dieser Effekt hinsichtlich des BMI z-Score begründet einen **geringen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als **Hinweis** einzustufen. Die hier gezeigte, gleiche Effektrichtung im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 bzw. 12 Jahren stärkt weiterhin die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde (1).

Morbidität: Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen. Die mittlere absolute Veränderung (Veränderung zu Woche 48 versus Baseline) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo lag in Studie VX16-809-121 bei -26,3 mmol/l und ist statistisch signifikant. Hedges' g für diesen Effekt betrug im Mittel -1,53 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchloridkonzentration. Diese sehr deutliche Änderung des unmittelbar mit der Krankheitsursache verbundenen Parameters wird für diese Patienten ausschließlich unter Lumacaftor/Ivacaftor als kausale Therapie erreicht; unter Placebo ergibt sich über 48 Wochen keine statistisch signifikante mittlere Änderung des für alle Kleinkinder in der Studie zu Baseline hohen Schweißchloridwerts. Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nicht vor.

Reduktionen der Schweißchloridkonzentration in sehr gut vergleichbarer Größe wurden auch in der ebenfalls dargestellten Studie VX16-809-116 beobachtet. Nach 120 Wochen Behandlung betrug die Veränderung unter Lumacaftor/Ivacaftor -29,6 mmol/l. Diese Reduktion (bei nicht vorhandener Kontrollgruppe) war ebenso statistisch signifikant (im Vorher-Nachher-Vergleich), wie die Veränderung um im Mittel -31,7 mmol/l nach 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der Studie VX16-809-121.

Diese Belege, dass Lumacaftor/Ivacaftor bei den Kleinkindern des Anwendungsgebietes A das Schweißchlorid so deutlich und relevant senkt, belegen erneut die kausale Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor. Die EMA sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchloridkonzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von CFTR-Modulatoren. Auch der G-BA hat in früheren Verfahren – insbesondere auch bei Säuglingen und Kleinkindern - den Stellenwert für die Diagnose stets anerkannt (13-18). Klinische Experten interpretieren die starke Reduktion der Schweißchloridkonzentration in dieser Altersgruppe als Anzeichen für einen mindestens so großen therapeutischen Effekt wie bei den älteren Patientengruppen (12). Diese dargelegten, frühen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration sind daher bedeutend, um die Progression der Erkrankung frühzeitig verlangsamen zu können und damit auch die Prognose bezüglich der Lebensqualität und der Lebenszeit für diese Kleinkinder nachhaltig zu verbessern. Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchloridkonzentration** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT unter zusätzlicher Beachtung des Surrogatparameters wird dies als **Anhaltspunkt** eingestuft. Die im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 bzw. 12 Jahren ähnliche Effektstärke mit statistischer Signifikanz stärkt auch für diesen Endpunkt die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde (1).

Mortalität

In der Studie VX16-809-121 gab es keinen Todesfall im Studienverlauf, sodass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann.

Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters LCI hinsichtlich der Mortalität hingewiesen. Aus dem bezüglich des LCI_{2,5} gezeigten Behandlungseffekt in der Lunge – weiterhin auch im Zusammenhang mit den positiven Effekten bezüglich des BMI z-Score und reduzierter Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen – werden sich nach ausreichender Behandlungszeit unter Lumacaftor/Ivacaftor und insbesondere bei frühestmöglichem Therapiebeginn auch Mortalitätsvorteile bei CF-Patienten in Deutschland zeigen.

Zusätzlich relevant zur Bewertung der Mortalitäts-Prognose liegt eine Modellierung vor, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten beruht. Das Modell zeigt, dass die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Es kann verdeutlicht werden, dass je früher im Leben eines CF-Patienten eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wird, desto größer der resultierende Zugewinn an Lebenszeit ist (19). Eine aktuelle Modifikation des Modells von Rubin et al. 2019, die auch konkrete Schätzwerte für Patienten von 2 bis 5 Jahren ermöglicht, bezieht eine geschätzte mediane Überlebenszeit von 39,9 Jahren für alle CF-Patienten aus dem irischen CF-Register (*Cystic Fibrosis Registry of Ireland* (20)) als Vergleichsbasis ein (21), die die Überlebenszeit für die lediglich mit BSC behandelten CF-Patienten beschreibt (im Originalmodell „Rubin 2019“ (19) wurden hingegen die analogen US-Daten zugrunde gelegt).

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung ab dem zweiten Lebensjahr (d.h. die Patienten des hier relevanten Anwendungsgebietes A) ergibt das Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von 30,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung bei angenommener Therapiepersistenz von 100 %) bzw. von 23,1 Lebensjahren (bei lebenslanger Behandlung und einer Behandlungspersistenz von ca. 77 % in den ersten zwei Behandlungsjahren und anschließender Persistenz von 100 %) (21).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr von mindestens 23 Jahren, bei vollständiger Persistenz sogar 30 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, **weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet. Dies wird besonders deutlich, wenn man sich nochmals vergegenwärtigt, dass die derzeit für alle CF-Patienten zu erwarteten mediane Lebenszeit bei Behandlung mit BSC (d.h. der zVT) lediglich 39,9 Jahre beträgt (Schätzwert aus irischem CF-Register des Jahres 2013 (20)), die dieser Modellierung als Vergleichswert ebenfalls zugrunde liegt (21). Dieser prognostizierte Effekt bezüglich der Lebenszeitverlängerung wird hier nicht zur direkten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, fließt jedoch in die Gesamtschau des Zusatznutzens in nachfolgender Zusammenfassung mit ein.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Bezüglich der Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zVT (BSC) kann festgestellt werden, dass über 48 Wochen erneut eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt werden kann, die sich damit für Lumacaftor/Ivacaftor auf dem Niveau der begleitenden BSC bewegt. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen jedweden Schweregrads, von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, bestehen keine relevanten Unterschiede. Schwere unerwünschte Ereignisse traten insgesamt sehr selten auf. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Bezüglich der geforderten post-hoc Auswertung auf der Ebene von SOC und PT des Kodier-Thesaurus MedDRA wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bezüglich der SOC „*Infections and Infestations*“ (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) gefunden, der eine geringere Häufigkeit dieser Ereigniskategorie unter Lumacaftor/Ivacaftor vs. BSC ausweist. Aufgrund der Lage des 95%-Konfidenzintervalls des relativen Risikos und der Tatsache, dass es sich dabei nicht durchgehend um schwere Ereignisse handelt, wird daraus kein Zusatznutzen abgeleitet.

Zusätzlich soll jedoch hervorgehoben werden, dass sich auch aus den Ergebnissen der einarmigen Langzeitstudie VX16-809-116 bei insgesamt 120 Wochen Behandlungsdauer bezüglich des Sicherheits-/Verträglichkeitsprofils bestätigt hat, dass Lumacaftor/Ivacaftor eine sehr gute Sicherheit/Verträglichkeit besitzt. Auch die (vergleichende) PASS VX14-809-108 hat (auf Basis der hier im Modul 4A dargestellten, aktuell vierten Zwischenauswertung über ein Jahr) speziell für die hier relevante Gruppe der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren gezeigt, dass eine sehr gute Verträglichkeit in der Langzeitbetrachtung eines großen Patientenkollektivs mit insgesamt 1.467 Patienten (davon 855 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt) besteht. Die Studie sollte speziell auch das Auftreten von Transaminasen-Erhöhungen untersuchen und es hat sich bisher bestätigt, dass diese mit vergleichbarer Häufigkeit wie in der nicht mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Kohorte der Kleinkinder aufgetreten sind.

Darüber hinaus zeigte die Studie VX14-809-108 in der vierten Zwischenauswertung, statistisch signifikante Reduktionen der pulmonalen Exazerbationen (ohne derzeitige Verfügbarkeit genauer Angaben zum Schweregrad) und der Krankenhauseinweisungen (ohne genaue Angabe der Ursache) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur Vergleichskohorte der Kleinkinder im Indikationsgebiet (Anwendungsgebiet A). Diese Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag (PASS) untermauern die bereits im Rahmen der beiden klinischen Studien VX16-809-121 und VX15-809-115 bzw. VX16-809-116 gezeigten positiven Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor in Bezug auf verbesserte Lungenfunktion (bzw. frühzeitig stabilisierter Lungenfunktion, d.h. vermiedener Verschlechterung) und verbesserter Ernährungssituation.

Somit ist zusammenfassend bezüglich der **Sicherheit/Verträglichkeit ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor** – trotz vorliegenden Trends und

einer generell sehr guten Verträglichkeit sowie statistisch signifikanten Reduktionen von pulmonalen Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen (Ergebnisse der nicht-randomisierten, vergleichenden, beobachtenden Kohortenstudie VX14-809-108) – **nicht belegt**.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Aufgrund der zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität ergeben sich auf Basis der positiven Trends beim LCI_{2,5} (zusätzlich gestützt durch numerische Verbesserungen der MRT-Scores der Lunge) und bei der Pankreasfunktion sowie der Verbesserung des BMI z-Scores und der Reduktion der Schweißchloridkonzentration bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** sowie ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein mit Placebo (BSC) vergleichbares Profil für Lumacaftor/Ivacaftor auch in der Langzeitbetrachtung vor. In der Studie VX14-809-108 zeigen sich (vierte Zwischenauswertung über ein Jahr) statistisch signifikante Reduktionen der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen und von Krankenhauseinweisungen unter Lumacaftor/Ivacaftor.

Außerdem trägt zur Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens auch das Ergebnis eines Modells bei, das – ebenfalls auf der Basis der Ergebnisse von Daten aus dem Versorgungsalltag sowie weiterer Daten aus RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor – für die Kleinkinder des Anwendungsgebiets A bei lebenslanger Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, beginnend ab dem 2. Lebensjahr, eine Verlängerung der medianen Lebenszeit um mindestens ca. 23 Jahre (bei einer Persistenz von 77 % in den ersten zwei Behandlungsjahren und anschließender Persistenz von 100 %) und maximal 30 Jahren (bei 100%-iger Persistenz) prognostiziert. Angesichts einer derzeitigen medianen Lebenserwartung von CF-Patienten von 39,9 Jahren kann dieser Effekt als in Richtung eines dramatischen Effekts gehend eingeschätzt werden. Wichtig ist dabei auch das Ergebnis des Modells, dass bei späterem Therapiebeginn mit LUM/IVA (als mit 2 bis 5 Jahren), der Zugewinn an Lebenszeit durch die Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung deutlich zurückgeht. Dies ist in Einklang mit der Erkenntnis, dass ein Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren, hier Lumacaftor/Ivacaftor, so frühzeitig im Leben der Patienten wie möglich, den bestmöglichen Therapieeffekt zur Folge haben wird. Dies ist – wie mehrfach diskutiert – durch die Vermeidung frühzeitiger struktureller Organveränderungen sowie zusätzlich durch eine Verlangsamung der Krankheitsprogression bedingt, welche auch der G-BA sowie klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren als bedeutende Therapieziele ansehen (11, 12, 22-24). In der Praxis zeigt sich außerdem, je jünger die CF-Patienten sind, desto stärker ausgeprägt ist der krankheitsmodifizierende Effekt durch CFTR-Modulatoren (25).

Diese erneut gezeigte Bedeutung des frühestmöglichen Behandlungsbeginns für die Prognose und Lebensqualität der betroffenen Kleinkinder im Anwendungsgebiet A bestätigt – unterstützt durch die Ergebnisse des dargestellten „Überlebenszeit-Modells“ – den in der Gesamtschau

vorhandenen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor bei frühestmöglichem Behandlungsbeginn – auch wenn dieser Zusatznutzen an dem sehr kleinen Patientenkollektiv, wie in der dargestellten explorativen RCT VX16-809-121, nicht in jedem Falle direkt belegt werden konnte.

Zusätzlich trägt weiterhin der bei der Erstbewertung herangezogene Evidenztransfer der Studiendaten der CF-Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren mit der gleichen Mutation, bei denen ein nicht quantifizierbarer bzw. beträchtlicher Zusatznutzen gezeigt werden konnte, auf die jüngere Patientenpopulation der 2- bis 5-Jährigen (1). Die in diesem Modul 4A dargelegten Ergebnisse der Studien VX16-809-121, VX16-809-116 sowie VX14-809-108 für die Kleinkinder und die Studienergebnisse für die Patienten ab einem Alter von 6 bzw. 12 Jahren zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor (2, 26, 27). Somit kann die Evidenz der älteren Populationen auf die Population im vorliegenden Dossier wie bereits in der Erstbewertung übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens weiterhin herangezogen werden.

Diese Aspekte gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Summarisch wird in der Abwägung aller Aspekte und der gezeigten Effekte, deren Stärke und Relevanz der **Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor** gegenüber der zVT **BSC im gesamten Anwendungsgebiet A** als **beträchtlich** eingestuft.

Ergebnissicherheit:

Durch das Vorliegen der Ergebnisse der explorativen, randomisierten, kontrollierten Studie VX16-809-121 konnte Evidenz hoher Qualität herangezogen werden. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential liegen für diese Studie nicht vor.

Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX16-809-116 zusätzliche Hinweise auf die Stabilität der bereits in der Erstbewertung herangezogenen Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor (über 24 Wochen) bei verlängerter Behandlung über insgesamt 120 Wochen ableitbar.

Die PASS VX14-809-108 bestätigt mit der bisherigen vierten Zwischenauswertung über ein Jahr patientenrelevante Verbesserungen bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sowie ein sehr gutes, mit BSC vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil basierend auf Daten aus dem Versorgungsalltag. Es ergeben sich auch bereits signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor bezüglich reduzierter Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber BSC im direkten Vergleich als hoch bewertet, wobei Einschränkungen durch das Verzerrungspotential bei der Evidenz aus nicht-randomisierten Studien und den Daten aus dem

Versorgungsalltag einbezogen werden sollten. Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor** im Vergleich zur zVT (BSC).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die zu bewertende RCT wurde ausschließlich an Zentren in Deutschland durchgeführt, über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten und die jeweilige Umsetzung der BSC legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet A 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 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit zystischer Fibrose von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Anhaltspunkt für 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 wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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

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

Zusätzlich zur RCT VX16-809-121 werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt (VX16-809-116). Diese ist die Verlängerungsstudie der Studie VX15-809-115 (Part B), welche bei Ersteinreichung dieses Nutzendossiers dargestellt wurde. Es können somit Langzeit-Ergebnisse nach insgesamt 120 Wochen Behandlung mit LUM/IVA gezeigt werden.

Ergänzend wird die PASS VX14-809-108 als nicht randomisierte Studie beschrieben, welche in der aktuellen vierten Zwischenauswertung Ergebnisse anhand von Registerdaten über 1 Jahr liefert. Diese Studie bietet Aussagen unter Alltagsbedingungen (*real world evidence*), weshalb ihre Wertigkeit für die Patientenversorgung in Ergänzung der RCT als besonders hoch eingeschätzt wird. Zum Zeitpunkt der letzten Zwischenauswertung liegen Daten zu einer reduzierten Anzahl von Endpunkten vor.

Darüber hinaus wird in der Diskussion im Abschnitt 4.4.2 auf ein Survival-Modell eingegangen und dessen Ergebnisse im Kontext der bisher erwähnten Studien für die summarische Nutzenbewertung diskutiert. Auch dieses Modell stützt sich u.a. auf die zuvor erwähnten Studienergebnisse der Studie VX14-809-108 und ermittelt in einem darauf aufbauenden Modell durch Extrapolation den zu erwartenden Lebenszeit-Zugewinn für die Kleinkinder dieses Anwendungsgebietes A bei diesem frühen Behandlungsbeginn und lebenslanger Fortsetzung der Behandlung.

Die dargelegten Daten bilden eine umfassende Evidenzbasis für die vorliegende Fragestellung.

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.

Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, diese sind in diesem Modul 4A dargestellt.

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 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). 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 2006¹⁸) 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 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ 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.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Für die RCT VX16-809-121, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

Die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration wird - wie in 4.2.5.2 diskutiert - als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich der Morbidität eingestuft.

Der z-Score des Körpergewichts als Prädiktor für Mortalität bei CF

Der z-Score für das Körpergewicht gilt als bedeutender Prädiktor für die Mortalität. In der Arbeit von Liou et al. (2001) (95) zeigte sich dieser z-Score des Körpergewichts mittels zweier multivariater Modelle als signifikanter Parameter in beide Richtungen – sowohl für das Überleben (Odds Ratio: 1,50) als auch für die Mortalität (Hazard Ratio: 0,75).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). D-432. 15.08.2019; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/444/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].
2. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi). Modul 4A. 08.02.2019; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/444/> [Zugriff am: 05.07.2021].
3. Johansen, HK, Nir, M, Hoiby, N, et al. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. Lancet. 1991;337(8742):631-4.
4. Kerem, E, Corey, M, Kerem, BS, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis--analysis of the most common mutation (delta F508). N Engl J Med. 1990;323(22):1517-22.
5. Santis, G, Osborne, L, Knight, RA, et al. Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. Lancet. 1990;336(8723):1081-4.
6. Naehrig, S, Chao, CM, Naehrlich, L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2013. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/026-023.html> [Zugriff am: 02.07.2021].
8. Castellani, C, Duff, AJA, Bell, SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-78.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-050). 2012.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). D-339. 02.08.2018; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Stenographisches Wortprotokoll. 24.06.2019; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf [Zugriff am: 30.07.2021].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). D-500. 04.06.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/514/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). D-476. 20.02.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/481/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). D-479. 20.02.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/484/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). D-480. 20.02.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - < 24 Monate). D-481. 20.02.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/486/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). D-552. 17.12.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/563/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].

19. Rubin, JL, O'Callaghan, L, Pelligra, C, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466618820186.

20. The Cystic Fibrosis Registry of Ireland. 2013 Annual Report. 2013.

21. IQVIA. Analysis of predicted survival in CF patients homozygous for the F508del mutation treated with Orkambi® for Germany. Version 2.0. 30.07.2021. 2021.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481). Stenographisches

Wortprotokoll. 07.01.2020; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-480.pdf [Zugriff am: 30.07.2021].

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-500). Stenographisches Wortprotokoll. 21.04.2020; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf [Zugriff am: 30.07.2021].

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-339). Stenographisches Wortprotokoll. 12.06.2018; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf [Zugriff am: 30.07.2021].

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (D-584 bis D-587). Stenographisches Wortprotokoll. 11.01.2021; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/583/#stellungennahmen> [Zugriff am: 30.07.2021].

26. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi). Modul 4A. 10.12.2015; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/> [Zugriff am: 04.08.2021].

27. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi). Modul 4A. 30.01.2018; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/> [Zugriff am: 04.08.2021].

28. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition.; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/448939/cd-standards-of-care-dec-2011.pdf> [Zugriff am: 24.04.2015].

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

30. 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.

31. Eichinger, M, Optazait, DE, Kopp-Schneider, A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. Eur J Radiol. 2012;81(6):1321-9.

32. Leutz-Schmidt, P, Eichinger, M, Sommerburg, O, et al. Magnetresonanztomographie der Lunge bei Mukoviszidose. Der Radiologe, published online: 29072020. 2020.

33. Stahl, M, Wielputz, MO, Graeber, SY, et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(3):349-59.

34. McLeod, C, Wood, J, Schultz, A, et al. Outcomes and endpoints reported in studies of pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis: A systematic review. J Cyst Fibros. 2020;19(6):858-67.

35. Schaefer, JF, Hector, A, Schmidt, K, et al. A semiquantitative MRI-Score can predict loss of lung function in patients with cystic fibrosis: Preliminary results. Eur Radiol. 2018;28(1):74-84.

36. Aurora, P, Stanojevic, S, Wade, A, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):752-8.
37. Fowler, WS. Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol.* 1949;2(6):283-99.
38. Stahl, M, Joachim, C, Wielputz, MO, et al. Comparison of lung clearance index determined by washout of N₂ and SF₆ in infants and preschool children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018.
39. Robinson, PD, Latzin, P, Verbanck, S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J.* 2013;41(3):507-22.
40. Husemann, K, Kohlhäufel, M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe.* 2015;12(6):490-99.
41. Aurora, P, Gustafsson, P, Bush, A, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2004;59(12):1068-73.
42. Fuchs, SI, Eder, J, Ellemunter, H, et al. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1180-5.
43. Gustafsson, PM, De Jong, PA, Tiddens, HA, et al. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):129-34.
44. Horsley, AR, Gustafsson, PM, Macleod, KA, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):135-40.
45. Hardaker, KM, Panda, H, Hulme, K, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(5):721-7.
46. Stanojevic, S, Davis, SD, Retsch-Bogart, G, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *AJRCCM Articles in Press.* 2016.
47. Owens, CM, Aurora, P, Stanojevic, S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax.* 2011;66(6):481-8.
48. Ellemunter, H, Fuchs, SI, Unsinn, KM, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med.* 2010;104(12):1834-42.
49. Ramsey, KA, Rosenow, T, Turkovic, L, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):60-7.
50. Vermeulen, F, Proesmans, M, Boon, M, et al. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2014;69(1):39-45.
51. Kraemer, R, Baldwin, DN, Ammann, RA, et al. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2006;7:138.
52. Kurz, JM, Ramsey, KA, Rodriguez, R, et al. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2021.
53. Stahl, M, Wielputz, MO, Ricklefs, I, et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1238-48.
54. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(4):250-6.

55. Engberink, EO, Ratjen, F, Davis, SD, et al. Inter-test reproducibility of the lung clearance index measured by multiple breath washout. *Eur Respir J.* 2017;50:1700433.
56. 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: 02.07.2021].
57. 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.
58. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
59. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2011. S1-Leitlinie "Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz"; Abrufbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_muko_viszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf [Zugriff am: 29.07.2021].
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. 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. D-034. 07.02.2013; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/36/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). D-133. 19.02.2015; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/134/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. 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. D-204. 02.06.2016; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/#beschluesse> [Zugriff am: 05.07.2021].
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). D-431. 20.02.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/431/#beschluesse> [Zugriff am: 09.07.2021].
64. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8(1):50-9.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Boceprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A11-17. 29.11.2011; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf?rev=117386 [Zugriff am: 29.07.2021].
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021. 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 - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12

Jahre). 21.01.2021; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf [Zugriff am: 29.07.2021].

67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021. 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 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21.01.2021; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf [Zugriff am: 29.07.2021].

68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-64. 29.10.2020; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3862/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-562.pdf [Zugriff am: 29.07.2021].

69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-63. 29.10.2020; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf [Zugriff am: 29.07.2021].

70. Muhlebach, MS, Clancy, JP, Heltshe, SL, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. J Cyst Fibros. 2016;15(6):714-23.

71. McKone, EF, Velentgas, P, Swenson, AJ, et al. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. J Cyst Fibros. 2015;14(5):580-6.

72. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2020. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie; Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/026-024.html> [Zugriff am: 02.07.2021].

73. European Medicines Agency (EMA). 2020. Assessment Report Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 17.09.2020; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 05.07.2021].

74. Borowitz, D, Baker, SS, Duffy, L, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2004;145(3):322-6.

75. Dominguez-Munoz, JE, P, DH, Lerch, MM, et al. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. Dig Dis Sci. 2017;62(5):1119-30.

76. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205-16.

77. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.

78. Zemanick, ET, Harris, JK, Wagner, BD, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. PLoS One. 2013;8(4):e62917.

79. Zemanick, ET, Wagner, BD, Harris, JK, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. Pediatr Pulmonol. 2010;45(6):569-77.

80. Clinicaltrials.gov. 2021. VX16-809-121. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term, Open-label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03625466> [Zugriff am: 05.07.2021].

81. Eucfr. 2018. VX16-809-121. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003761-99/DE> [Zugriff am: 05.07.2021].
82. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Study VX16-809-121. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term, Open-label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 01.04.2021. Version 1.0. 2021.
83. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen der Studie VX16-809-121: LCI-Responderanalyse. 2021.
84. EU PAS Register (ENCEPP). 2021. VX14-809-108. An Observational Study to Evaluate the Utilisation Patterns and Long-term Effects of Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Patients With Cystic Fibrosis. EUPAS15943; Abrufbar unter: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=20166#> [Zugriff am: 05.08.2021].
85. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Study Report 4. VX14-809-108. An Observational Study to Evaluate the Utilisation Patterns and Long-term Effects of Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Patients With Cystic Fibrosis. 01.12.2020. 2020.
86. Vertex Pharmaceuticals Inc. Source Tables for Interim Study Report 4. VX14-809-108. An Observational Study to Evaluate the Utilisation Patterns and Long-term Effects of Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Patients With Cystic Fibrosis. 01.12.2020. 2020.
87. Bower, JK, Tian, S, Zahigian, R, et al. Disease progression in F508del homozygous (F/F) persons with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA): interim results of a long-term safety study using data from the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR). Journal of Cystic Fibrosis, Workshops. 2020;19S2(WS13.1):S1-S36.
88. Vertex Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan for Interim Study Report 4. VX14-809-108. An Observational Study to Evaluate the Utilisation Patterns and Long-term Effects of Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Patients With Cystic Fibrosis. Version 1.0. 26.05.2020. 2020.
89. McNamara, JJ, McColley, SA, Marigowda, G, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. Lancet Respir Med. 2019;7(4):325-35.
90. Clinicaltrials.gov. 2020. VX16-809-116. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03125395> [Zugriff am: 05.07.2021].
91. Eucfr. 2020. VX16-809-116. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003112-31/results> [Zugriff am: 05.07.2021].
92. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Study VX16-809-116. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor

Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 11.12.2019. Version 1.0. 2019.

93. Hoppe, JE, Chilvers, M, Ratjen, F, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021.

94. Quanjer, PH, Stanojevic, S, Cole, TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.

95. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.

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 ²⁰] – 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

²⁰ 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	05.07.2021	
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*	1006
S2	RN(873054-44-5)	0
S3	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	221
S4	S1 OR S2 OR S3	1053
S5	lumacaftor*	505
S6	RN(936727-05-8)	0
S7	"VX-809" OR VX809 OR "VX 809"	174
S8	S5 OR S6 OR S7	572
S9	S4 AND S8	439
S10	orkambi	77
S11	S9 OR S10	454
S12	DTYPE("randomized controlled trial")	538152
S13	randomised OR randomized	1022132
S14	placebo	260588
S15	S12 OR S13 OR S14	1094951
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4856281
S17	S15 NOT S16	1048675
S18	S11 AND S17	88

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	05.07.2021	
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
S19	ivacaftor*	3259
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor")	2575
S21	RN(873054-44-5)	2101
S22	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	975
S23	S19 OR S20 OR S21 OR S22	3346
S24	lumacaftor*	1800
S25	EMB.EXACT.EXPLODE("lumacaftor")	1117
S26	RN(936727-05-8)	914
S27	"VX-809" OR VX809 OR "VX 809"	727
S28	S24 OR S25 OR S26 OR S27	1870
S29	S23 AND S28	1544
S30	orkambi	336
S31	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor plus lumacaftor")	839
S32	S29 OR S30 OR S31	1560
S33	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1692809
S34	pub(double NEAR/1blind*) OR ab(double NEAR/1blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	227069
S35	placebo*	490714
S36	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	407516
S37	S33 OR S34 OR S35 OR S36	1970176
S38	S32 AND S37	221
S39	S18 OR S38	309
S40	S18 OR S38	280^a

^a Duplikate werden aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt (relevante Treffer: Medline: n=73, Embase: n=207).

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	05.07.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(orkambi):ti,ab,kw	26
#2	(lumacaftor or VX-809 or VX809 or "VX 809"):ti,ab,kw	143
#3	(ivacaftor or VX-770 or "VX 770" or VX770 or KALYDECO):ti,ab,kw	450
#4	#2 AND #3	136
#5	#1 OR #4	145
#6	#1 OR #4 [in trials]	142

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	59	0	59
EU Clinical Trials Register	38	12	26
WHO – ICTRP-Portal	146	82	64

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.07.2021
Suchstrategie	orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR "VX 809") AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [field : other terms]
Treffer	59

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.07.2021
Suchstrategie	Suche 1: orkambi Suche 2: (ivacaftor OR kalydeco OR VX770 OR "VX 770") AND (lumacaftor OR VX809 OR "VX 809")
Treffer	Suche 1: 14 Suche 2: 24 Unikate: 26

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.07.2021
Suchstrategie	Suche 1: ivacaftor AND lumacaftor Suche 2: orkambi Suche 3: ivacaftor AND VX-809 Suche 4: ivacaftor AND VX809 Suche 5: ivacaftor AND 936727-05-8 Suche 6: lumacaftor AND VX-770 Suche 7: lumacaftor AND VX770 Suche 8: lumacaftor AND 873054-44-5 Suche 9: lumacaftor AND kalydeco
Treffer	insgesamt: 146 davon Duplikate: 82 Unikate: 64

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.	West, MD, Kane, C, Froh, D, Lonabaugh, KP. Analyzing effects of CFTR dual modulator therapy on nutritional status in pediatric cystic fibrosis patients. Pediatric pulmonology. 2020;55(SUPPL 2):253.	A5
----	---	----

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.	Clinicaltrials.gov. 2014. Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025 ;	A2
2.	Clinicaltrials.gov. 2019. Personalized Theratyping Trial, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961 ;	A5
3.	Clinicaltrials.gov. 2015. A Two-Part Multicenter Prospective Longitudinal Study of CFTR-dependent Disease Profiling in Cystic Fibrosis (PROSPECT), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477319 ;	A5
4.	Clinicaltrials.gov. 2016. Real Life Evaluation of the Multi-organ Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on F508del Homozygous Cystic Fibrosis Patients, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04623879 ;	A5
5.	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
6.	Clinicaltrials.gov. 2016. Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560 ;	A5
7.	Clinicaltrials.gov. 2016. Orkambi Exercise Study, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130 ;	A1
8.	Clinicaltrials.gov. 2017. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589 ;	A5
9.	Clinicaltrials.gov. 2018. : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793 ;	A1
10.	Clinicaltrials.gov. 2019. Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531 ;	A5
11.	Clinicaltrials.gov. 2016. The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843 ;	A1
12.	Clinicaltrials.gov. 2018. Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027 ;	A1
13.	Clinicaltrials.gov. 2009. Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602 ;	A1
14.	Clinicaltrials.gov. 2010. Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046 ;	A1
15.	Clinicaltrials.gov. 2010. Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211 ;	A1
16.	Clinicaltrials.gov. 2013. A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105 ;	A1

17.	Clinicaltrials.gov. 2013. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233 ;	A1
18.	Clinicaltrials.gov. 2013. Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415 ;	A1
19.	Clinicaltrials.gov. 2013. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393 ;	A1
20.	Clinicaltrials.gov. 2013. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839 ;	A1
21.	Clinicaltrials.gov. 2013. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923 ;	A1
22.	Clinicaltrials.gov. 2013. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949 ;	A1
23.	Clinicaltrials.gov. 2013. A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663 ;	A1
24.	Clinicaltrials.gov. 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473 ;	A1
25.	Clinicaltrials.gov. 2015. Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451 ;	A5
26.	Clinicaltrials.gov. 2015. Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219 ;	A1
27.	Clinicaltrials.gov. 2016. A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470 ;	A1
28.	Clinicaltrials.gov. 2016. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132 ;	A5
29.	Clinicaltrials.gov. 2016. A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366 ;	A1
30.	Clinicaltrials.gov. 2017. A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395 ;	A5
31.	Clinicaltrials.gov. 2017. Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331 ;	A1
32.	Clinicaltrials.gov. 2017. A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719 ;	A1
33.	Clinicaltrials.gov. 2018. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637 ;	A1
34.	Clinicaltrials.gov. 2020. Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235140 ;	A1
35.	Clinicaltrials.gov. 2021. Mutation-specific Therapy for the Long QT Syndrome, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581408 ;	A1
36.	Clinicaltrials.gov. 2020. Organoid Study R334W, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705 ;	A1

37.	Clinicaltrials.gov. 2020. Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796 ;	A5
38.	Clinicaltrials.gov. 2020. Combined Effect of CFTR Protein Modulator Drugs and Exercise in Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415268 ;	A2
39.	Clinicaltrials.gov. 2016. Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326 ;	A5
40.	Clinicaltrials.gov. 2021. Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533 ;	A1
41.	Clinicaltrials.gov. 2015. (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789 ;	A2
42.	Clinicaltrials.gov. 2020. Response to CFTR Modulators in CF Patients Under 18 Years, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301856 ;	A5
43.	Clinicaltrials.gov. 2015. Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936 ;	A2
44.	Clinicaltrials.gov. 2015. Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236 ;	A2
45.	Clinicaltrials.gov. 2017. GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042 ;	A2
46.	Clinicaltrials.gov. 2019. Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657 ;	A5
47.	Clinicaltrials.gov. 2016. Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381 ;	A5
48.	Clinicaltrials.gov. 2017. Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214 ;	A1
49.	Clinicaltrials.gov. 2019. Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363 ;	A5
50.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495 ;	A2
51.	Clinicaltrials.gov. 2017. Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527 ;	A2
52.	Clinicaltrials.gov. 2016. ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415 ;	A1
53.	Clinicaltrials.gov. 2016. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109 ;	A2
54.	Clinicaltrials.gov. 2014. Longitudinal Assessment of Exercise Capacity and Vascular Function in Patients With CF, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595 ;	A1
55.	Clinicaltrials.gov. 2018. Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589 ;	A5
56.	Clinicaltrials.gov. 2018. MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562 ;	A5
57.	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 ;	A1

58.	Clinicaltrials.gov. 2016. Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119 ;	A5
59.	Euctr. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90	A1
60.	Euctr. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40	A1
61.	Euctr. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	A1
62.	Euctr. 2014. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41	A1
63.	Euctr. 2014. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	A2
64.	Euctr. 2015. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16	A1
65.	Euctr. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	A1
66.	Euctr. 2016. A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	A2
67.	Euctr. 2016. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	A2
68.	Euctr. 2016. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13	A2
69.	Euctr. 2016. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34	A1

70.	Euctr. 2018. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33	A5
71.	Euctr. 2017. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24	A2
72.	Euctr. 2016. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29	A1
73.	Euctr. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33	A5
74.	Euctr. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	A2
75.	Euctr. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41	A1
76.	Euctr. 2017. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34	A1
77.	Euctr. 2017. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42	A2
78.	Euctr. 2020. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004794-13	A1
79.	Euctr. 2018. Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24	A1
80.	Euctr. Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16	A1
81.	Euctr. 2019. Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A2

82.	Euctr. 2019. A Phase 1, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002254-23	A5
83.	Euctr. 2019. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003112-31	A5
84.	Ictcp. 2010. Study of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90	A1
85.	Ictcp. 2010. Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01225211	A1
86.	Ictcp. 2013. A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40	A1
87.	Ictcp. 2013. A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	A1
88.	Ictcp. 2013. A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	A1
89.	Ictcp. 2013. A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term efficacy and safety of a combination of two experimental drugs; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41	A1
90.	Ictcp. 2013. A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768663	A1
91.	Ictcp. 2013. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01807923	A1
92.	Ictcp. 2013. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01807949	A1
93.	Ictcp. 2013. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01888393	A1
94.	Ictcp. 2013. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01897233	A1
95.	Ictcp. 2013. A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01899105	A1
96.	Ictcp. 2013. Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01910415	A1
97.	Ictcp. 2013. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01931839	A1

98.	Ictrp. 2015. A study in children aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16	A1
99.	Ictrp. 2015. Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	A1
100.	Ictrp. 2015. Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	A1
101.	Ictrp. 2015. Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02390219	A1
102.	Ictrp. 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02514473	A1
103.	Ictrp. 2015. Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544451	A5
104.	Ictrp. 2015. Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02589236	A2
105.	Ictrp. 2016. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13	A2
106.	Ictrp. 2016. Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29	A1
107.	Ictrp. 2016. Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02653027	A1
108.	Ictrp. 2016. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02709109	A2
109.	Ictrp. 2016. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02797132	A5
110.	Ictrp. 2016. ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807415	A1
111.	Ictrp. 2016. Orkambi Exercise Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02821130	A1
112.	Ictrp. 2016. A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823470	A1
113.	Ictrp. 2016. Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02848560	A5
114.	Ictrp. 2016. The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02858843	A1
115.	Ictrp. 2016. A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02875366	A1

116.	Ictrp. 2017. A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33	A5
117.	Ictrp. 2017. GLPG2737 on top of Orkambi in subjects with cystic fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42	A2
118.	Ictrp. 2017. Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061331	A1
119.	Ictrp. 2017. A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03125395	A1
120.	Ictrp. 2017. A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150719	A1
121.	Ictrp. 2017. CFTR microbiome analysis; Abrufbar unter: https://trialregister.nl/trial/6643	A5
122.	Ictrp. 2018. Evaluation of the short-term effect of ORKAMBI on lung function in patients with cystic fibrosis who have two copies of the F508del mutation using functional respiratory imaging; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24	A1
123.	Ictrp. 2018. NA; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16	A1
124.	Ictrp. 2018. : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03445793	A1
125.	Ictrp. 2018. GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474042	A2
126.	Ictrp. 2018. Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03475381	A5
127.	Ictrp. 2018. Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03512119	A5
128.	Ictrp. 2018. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03565692	A1
129.	Ictrp. 2018. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601637	A1
130.	Ictrp. 2018. Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03659214	A1
131.	Ictrp. 2018. Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03795363	A5
132.	Ictrp. 2019. The OBSERVE Cystic Fibrosis (CF) Study, to assess the effect of orkambi on people with CF in Australia; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000411145.aspx	A5
133.	Ictrp. 2019. Observation effect of Ivacaftor/lumacaftor on lung function and exercise tolerance in subjects with Cystic Fibrosis and severe lung disease; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000708156.aspx	A5
134.	Ictrp. 2019. Orkambi in Patients with Cystic Fibrosis and Severe Liver Disease; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619001347156.aspx	A5

135.	Ictrp. 2019. This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particular we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood and degradation of ivacaftor.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A2
136.	Ictrp. 2019. Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03859531	A5
137.	Ictrp. 2019. Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03894657	A5
138.	Ictrp. 2019. Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03956589	A5
139.	Ictrp. 2019. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138589	A5
140.	Ictrp. 2019. Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215796	A5
141.	Ictrp. 2020. OrkambiKIDS: Impact of CFTR-modulation with Lumacaftor/Ivacaftor on the intestinal and respiratory microbiome and microbial metabolites in children aged 2 to 12 with cystic fibrosis; Abrufbar unter: http://www.drks.de/DRKS00022267	A5
142.	Ictrp. 2020. Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04235140	A1
143.	Ictrp. 2020. Mutation-specific Therapy for the Long QT Syndrome; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581408	A1
144.	Ictrp. 2020. Real Life Evaluation of the Multi-organ Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on F508del Homozygous Cystic Fibrosis Patients.; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04623879	A5
145.	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 4-142 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 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX16-809-121

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung des Einflusses von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Krankheitsprogression bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und homozygoter F508del-Mutation des CFTR-Gens Sekundäres Ziel: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen LCI und bildgebenden Verfahren bei der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit CF und homozygoter F508del-Mutation des CFTR-Gens
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Part 1: Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische und parallele Phase 2 Studie mit einem 2:1 (LUM/IVA:Placebo) Zuteilungsverhältnis Part 2: einarmige Verlängerung von Part 1

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Originale Protokoll Version 1.1 (16.10.2017) Protokoll Version 2.0 (29.05.2018): Hinzufügen der Teilnahme eines unabhängigen <i>Data Monitoring Committee</i> bei der Studiendurchführung, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten; zusätzliche Flexibilität bei der Studiendurchführung, um die Belastung der Patienten zu reduzieren. Protokoll Version 3.0 (11.06.2018): Änderung der Bezeichnung von Phase 3b in Phase 2, um dem explorativen Charakter der Studie gerecht zu werden. Hinzufügen von Amylase- und Lipase-Untersuchungen. Protokoll Version 4.0 (24.07.2019): Hinzufügen der Möglichkeit, MRI-Untersuchungen zu Woche 48 und/oder Woche 96 zu verschieben sowie eine Verlängerung der Einnahme der Studienmedikation im Falle pulmonaler Exazerbationen zu ermöglichen.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung eines gesetzlichen Vertreters des Patienten. 2. Bereitschaft des gesetzlichen Vertreters sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests oder Studienprozesse zu halten. 3. Patienten (männlich und weiblich) im Alter zwischen 2 und (inkl.) 5 Jahren zum Zeitpunkt der unterschriebenen Patienteneinwilligung. 4. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 8 kg bei Screening (ohne Schuhe und mit leichter Kleidung). 5. Vorliegen einer bestätigten CF-Diagnose (Schweißchlorid ≥ 60 mmol/l und klinische Manifestationen nachweisbar). 6. Patienten, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation des CFTR-Gens sind. 7. Stabile CF-Erkrankung, nach Beurteilung durch den Prüfarzt bei Screening. 8. Bereitschaft einem stabilen CF Medikamentenregime zu folgen während der gesamten Studiendauer. Ausschlusskriterien: 1. Vorausgegangene Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen können oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt, z.B: • Vorherige Zirrhose mit portaler Hypertonie • Vorherige allergische Reaktion auf Gd-basiertes Kontrastmittel • Metallische Implantate, die das Durchführen eines MRT unmöglich machen. 2. Vorliegen klinisch relevanter Laborabnormalitäten beim Screening, die die Untersuchungen während der Studienteilnahme beeinflussen oder die ein übermäßiges Risiko für den Patienten darstellen (nach Einschätzung des Prüfarztes). 3. Jedweder folgender beim Screening gemessener Laborwert:
----	--	---

		• Hämoglobin < 10 g/dL • ALT, AST oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate $\leq 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (mittels der Bedside Schwartz Formel berechnet). 4. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosisgabe in der Studie). 5. Vorliegen einer akuten Erkrankung, die nicht in Zusammenhang mit CF steht (z.B. Gastroenteritis) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Tag 1. 6. Vorangegangene solide Organ- oder hämatologische Transplantation. 7. Anhaltende oder vorherige Teilnahme an einer Studie einer experimentellen Therapie innerhalb der letzten 30 Tage vor Screening (Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie war zulässig). 8. Einnahme von Nahrung oder einer Medikation, die laut Protokollvorgaben unzulässig ist, während der definierten Zeit vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 9. Unfähigkeit des Patienten die MBW Untersuchung während des Screenings durchzuführen. 10. Vorherige Katarakt oder Linsen-Trübung bzw. vorliegende Hinweise darauf während der ophthalmologischen Untersuchung beim Screening. 11. 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.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	5 Zentren in Deutschland

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienarm 1: • Lumacaftor/Ivacaftor 100/125 mg alle 12 Stunden als Granulat, täglich (Patienten mit einem Körpergewicht von < 14 kg) ODER • Lumacaftor/Ivacaftor 150/188 mg alle 12 Stunden als Granulat, täglich (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg). Studienarm 2: • Placebo alle 12 Stunden
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Absolute Änderung des MRT <i>Global Chest Score</i> zu Woche 48 gegenüber Baseline Sekundäre und zusätzliche Endpunkte: • Absolute Änderung des LCI_{2,5} über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des BMI z-Score zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des MRT <i>Global Chest Score</i> zu Woche 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des MRT <i>Morphological Chest Score</i> zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des MRT <i>Perfusion Chest Score</i> zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des Körpergewichts zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung der Körpergröße zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des BMI zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung mikrobiologischer Kulturen zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des Schweißchlorids über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Anzahl der pulmonalen Exazerbationen mit nötiger Antibiotikumbehandlung bis Woche 48 und 96 • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 und 96 • Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF Ereignissen bis Woche 48 und 96
----	---	---

		• Absolute Änderung des IRT über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung der FE-1 über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung des fäkalen Calprotectin über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung des LCI_{5,0} über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse / Laborwerte, Vitalparameter, ophthalmologische Untersuchung)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine Fallzahlberechnung durchgeführt. Die zugrunde liegende Zahl von 50 Patienten (2:1 Randomisierung: 33 LUM/IVA und 17 Placebo) beruht auf der Zahl möglicher Patienten, die für eine Studienteilnahme geeignet sind.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse nach Ende der randomisierten Phase (Part 1) geplant. Ein unabhängiges <i>Data Monitoring Committee</i> überprüfte regelmäßig die Sicherheit der Patienten während der Studienteilnahme.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es war geplant, dass die Randomisierungs-Codes von Vertex oder einem externen qualifizierten Anbieter erstellt werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1 (LUM/IVA:Placebo).
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 <i>Interactive Web or Voice Response Systems</i> (IXRS); Geheimhaltung während Part 1 der Studie 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 <i>Interactive Web or VoiceResponse System</i> (IXRS) wurde verwendet, um die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. Es war geplant, dass die Randomisierungs-Codes von Vertex oder einem externen qualifizierten Anbieter erstellt werden.

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?	Bei Part 1 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 identisches Granulat verabreicht.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt:</u> Absolute Änderung des MRT <i>Global Chest Score</i> zu Woche 48 gegenüber Baseline: Bayesianische Methoden sowie deskriptive Kennzahlen. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Deskriptive statistische Auswertung für die folgenden Endpunkte: • Absolute Änderung des LCI_{2,5} über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des BMI z-Score zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline Sowohl für den primären als auch für die sekundären Endpunkte waren zudem Analysen für den Unterschied zwischen den Therapiearmen geplant. <u>Zusätzliche Endpunkte:</u> • Absolute Änderung des MRT <i>Global Chest Score</i> zu Woche 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des MRT <i>Morphological Chest Score</i> zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des MRT <i>Perfusion Chest Score</i> zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des Körpergewichts zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung der Körpergröße zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des BMI zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline • Absolute Änderung mikrobiologischer Kulturen zu Woche 48 und 96 gegenüber Baseline
-----	---	--

		• Absolute Änderung des Schweißchlorids über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung des IRT über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung der FE-1 über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung des fäkalen Calprotectin über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Absolute Änderung des LCI_{5,0} über 48 und 96 Wochen gegenüber Baseline • Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse / Laborwerte, Vitalparameter, ophthalmologische Untersuchung) • Anzahl der pulmonalen Exazerbationen mit nötiger Antibiotikumbehandlung bis Woche 48 und 96 • Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF Ereignissen bis Woche 48 und 96 Kaplan-Meier Schätzer inkl. Grafik für: • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 und 96												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.												
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> <tr> <th></th><th>LUM/IVA</th><th>Placebo</th></tr> <tr> <td>a)</td><td>35</td><td>16</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>35</td><td>16</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>35</td><td>16</td></tr> </table> Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.		LUM/IVA	Placebo	a)	35	16	b)	35	16	c)	35	16
	LUM/IVA	Placebo												
a)	35	16												
b)	35	16												
c)	35	16												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Part 1: LUM/IVA: 2 Patienten (1 × unerwünschtes Ereignis; 1 × sonstiges) Placebo: 0 Patienten												
14	Aufnahme / Rekrutierung													

14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: <i>Beginn:</i> 10.08.2018 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) <i>Ende Part 1:</i> 09.10.2020 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert) Part 2 läuft noch.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Die randomisierte Phase (Part 1) ist abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

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

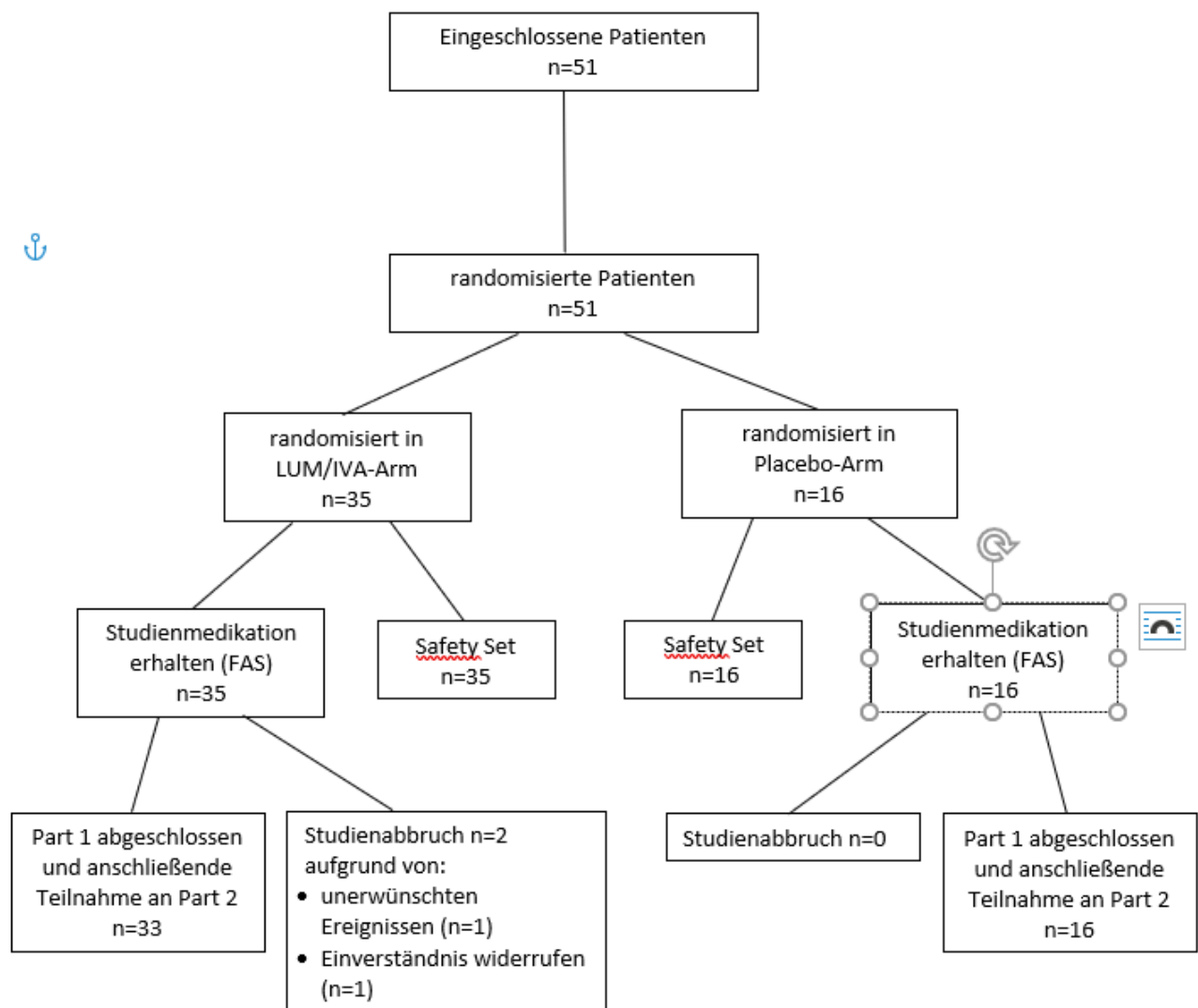


Abbildung 12: Flow-Chart der Studie VX16-809-121

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-809-108

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<i>Post-authorisation safety study (PASS)</i> <u>Fragestellung und Ziele:</u> Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor und des Fortschreitens der CF über eine Behandlungsdauer von fünf Jahren. Untersuchung von spezifischen Patientenpopulationen, die im Studienprogramm nicht vertreten waren, wie: Schwangere, Patienten mit bestimmten kardialen Vorerkrankungen, Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, Patienten mit Organtransplantation sowie Patienten mit schwerer Lungenfunktionseinschränkung (FEV₁% zu Beobachtungsbeginn < 40 % des Vorhersagewertes). Zusätzlich sollen Informationen zu Arzneimittelanwendungs-Mustern (<i>drug-utilisation patterns</i>) gesammelt werden, insbesondere Behandlung außerhalb der Indikation (<i>off-label use</i>). Da die Ergebnisse der Studie für eine aktive Sicherheitsüberwachung und Hypothesen-Generierung genutzt werden sollen, sind keine a priori-Hypothesen vorgeschlagen worden. Für die Erreichung der genannten Studienziele ist es geplant, die Daten separat für jedes beteiligte CF-Register über fünf Jahre separat auszuwerten. Die Ergebnisse der Jahres-Analysen werden von Vertex zu einem separaten Studienbericht für jedes Jahr kombiniert. Jeder Jahresbericht enthält die Patientendaten, die im vorhergehenden Kalenderjahr gesammelt wurden. Entsprechend der Fragestellungen und Studienziele sind vier Studienziele primär relevant, die ihrerseits mit den im Folgenden (unter 3a) spezifizierten Kohorten und deren Analysen assoziiert sind. <u>Studienziel 1:</u> Verträglichkeit. Dieses Studienziel wird anhand der „Orkambi® Verträglichkeits-kohorte“ (<i>Orkambi Safety Cohort</i>) sowie der „Vergleichs-Verträglichkeits-Kohorte“ (<i>Comparator Safety Cohort</i>) analysiert. <u>Studienziel 2:</u> Schwangerschaftsverläufe. Dieses Studienziel wird anhand der „Orkambi® Schwangerschafts-Kohorte“ sowie der „Vergleichs-Schwangerschafts-Kohorte“ analysiert. <u>Studienziel 3:</u> Krankheitsfortschreiten (Progression). Dieses Studienziel wird anhand der „Orkambi® Progressions-Kohorte“ sowie der „Vergleichs-Progressions-Kohorte“ analysiert. <u>Studienziel 4:</u> Arzneimittel-Anwendung (Drug Utilisation). Dieses Studienziel wird anhand der „Orkambi® Drug Utilisation-Kohorte“ analysiert.

Methoden		
3	Studiendesign	<i>Post-authorisation safety study (PASS):</i> Register-basierte, nicht-randomisierte, vergleichende Beobachtungsstudie über fünf Jahre.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Register-basierte, nicht-randomisierte, vergleichende Beobachtungsstudie über fünf Jahre. Die Patienten erhalten Behandlungen in einem „real-world-setting“. Die Datenquellen beinhalten die Registerdaten aus vier Ländern, die über ein CF-Register verfügen: • UK CF Registry (für alle Studienziele) • US CFF Patient Registry (für alle Studienziele) • CF Registry of Ireland (für die Beobachtung der Arzneimittel-anwendungsmuster) • CF Registry of France (für die Beobachtung der Arzneimittel-Anwendungsmuster) Die Auswertungen für die Verträglichkeits-Kohorten beinhalten bis inkl. der IA4 lediglich Daten des US CFF Patient Registry. Dies ist dadurch begründet, dass die Erstattung von Orkambi® (LUM/IVA) in UK erst im Laufe des Jahres 2019 begann und daher für die Daten bis inkl. 2019 (IA4) zu wenige Patienten Orkambi® erhielten. Somit beziehen sich alle in M4A dargestellten Ergebnisse ausschließlich auf die IA4 bezüglich der Verträglichkeits-kohorten basierend auf dem US CFF Patientenregister (Bezeichnung im Studienbericht zur IA4: „2019 US Orkambi and Comparator Safety Cohorts“).

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen im Vergleich zu der letzten Version des Studienprotokolls (Version 1.2 vom 29.04.2016) sind in den SAP enthalten. Die ersten Änderungen sind im SAP zur IA1, Version 2.0 (vom 17.05.2017) enthalten. Alle früheren Versionen des Studienprotokolls und der SAP enthalten keine Änderungen gegenüber den jeweiligen Erstversionen. Im Folgenden werden alle relevanten Änderungen aufgelistet und dazu vermerkt, in welcher Version des SAP diese erstmals vorkommen. Dazu werden die folgenden Bezeichnungen verwendet: • IA1 – SAP zu IA1, Version 2.0 vom 17.05.2017 • IA2 – SAP zu IA2, Version 1.0 vom 01.03.2018 • IA3 – SAP zu IA3, Version 1.0 vom 29.03.2019 • IA4 – SAP zu IA4, Version 1.0 vom 26.05.2020 Änderungen gegenüber dem Studienprotokoll V1.2: • Änderung der Einschlusskriterien für die US-Analysen (für die Orkambi- und Vergleichskohorten) ab einem Alter von 6 Jahren (statt 12 Jahren) – wegen der Zulassungserweiterung 2016 für LUM/IVA ab 6 Jahren in den USA – IA1 • Änderung der Einschlusskriterien für die US-Analysen (für die Orkambi- und Vergleichskohorten) ab einem Alter von 2 Jahren (statt 12 Jahren) – wegen der Zulassungserweiterung 2018 für LUM/IVA in den USA – IA3 • Zusätzliche Beschreibung von Baseline-Charakteristika für die Studienziele 1 und 2 – IA1 • Klarstellung zum FEV₁-Messverfahren – IA1 • Zusätzliche Alterskategorie als Kovariable hinzugefügt (≥ 2 Jahre und < 6 Jahre) – IA3 • Zusätzliche Kategorie für FEV₁ als Kovariable hinzugefügt (< 40, ≥ 40 to < 70, ≥ 70 to < 90, and ≥ 90) – IA1 • Engere Alterskategorien für die stratifizierte Analyse des BMI nach dem Alter (≥ 6 to < 12 years, ≥ 12 to < 18 years, and ≥ 18 years) – IA4 • Gestationsalter für Kinder eines CF-Patienten von der Schwangerschafts-Analyse für US entfernt, da dieses nicht im US CF-Register verfügbar ist – IA1 • Klarstellung bezüglich der Einnahmedauer hinzugefügt sowie zusätzliche Sensitivitätsanalysen, um für mögliche Unterschiede in den Behandlungsdauern zu berücksichtigen – IA1 • Klarstellung der Patienten-Zensierungs-Kriterien für die Sicherheits- und Krankheitsfortschritts-Kohorten – IA3 • Alters-adjustierte Odds Ratios (mit 95 %-Konfidenzintervalls oder Fisher's exaktem p-Wert zu den Verträglichkeitsanalysen hinzugefügt, um eventuellen Imbalancen der Altersverteilung zwischen den Orkambi- und Vergleichskohorten Rechnung zu tragen – IA4 • Zusätzliche deskriptive Statistiken werden für kontinuierliche Variablen durchgeführt (25. und 75. Perzentile) – IA4 Wie dargestellt, hat sich als Änderung ergeben, dass die Auswertungen für die Verträglichkeits-Kohorten bis inkl. IA4 lediglich Daten des US CFF Patient Registry beinhalten. Dies ist dadurch begründet, dass die Erstattung von Orkambi® (LUM/IVA) in UK erst im Laufe des Jahres 2019 begann und daher für die Daten bis inkl. 2019 (IA4) zu wenige Patienten Orkambi® erhielten.
-----------	--	--

4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Alle folgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf die hier relevanten und dargestellten Verträglichkeits-Kohorten („safety cohorts“): Einschlusskriterien: Patienten des US CFF Patient Registry bzw. des UK CF Registry: A) <u>Orkambi Verträglichkeitskohorte</u> • Homozygot bezüglich der F508del-Mutation • 2 Jahre und älter • Im jeweiligen Analysejahr mit LUM/IVA behandelt B) <u>Verträglichkeits-Vergleichskohorte</u> • Heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (Klasse I/II-Mutationen auf dem zweiten Allel) • 2 Jahre und älter • niemals mit CFTR-Modulator behandelt Ausschlusskriterien: Patienten des US CFF Patient Registry bzw. des UK CF Registry durften nicht eingeschlossen werden, falls folgende Kriterien erfüllt waren: A) <u>Orkambi Verträglichkeitskohorte</u> • Teilnahme an einer interventionellen Vertex-Studie (falls bekannt) B) <u>Verträglichkeits-Vergleichskohorte</u> • Homozygot bezüglich der F508del-Mutation • Teilnahme an einer interventionellen Vertex-Studie (falls bekannt) Die Auswertungen für die Verträglichkeits-Kohorten bis inkl. IA4 beinhalten lediglich Daten des US CFF Patient Registry. Dies liegt darin begründet, dass die Erstattung von Orkambi® (LUM/IVA) in UK erst im Laufe des Jahres 2019 begann und daher für die Daten bis inkl. 2019 (IA4) zu wenige Patienten in UK Orkambi® erhielten.

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Abhängig von den Studienzielen werden die Daten der Patienten verwendet, die in den nachfolgenden vier CF-Register bekannt sind und die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen: • UK CF Registry (für alle Studienziele) • US CFF Patient Registry (für alle Studienziele) • CF Registry of Ireland (für die Beobachtung der Arzneimittel-Anwendungsmuster) • CF Registry of France (für die Beobachtung der Arzneimittel-Anwendungsmuster) Auf Grund der zuvor (in 4a) erwähnten Bedingungen sind für die Darstellungen im Modul 4A lediglich die Daten der IA4 der Verträglichkeitskohorten des US CFF Patient Registry für das Jahr 2019 relevant. Die Auswertungen bezüglich der anderen Studienziele bzw. damit assoziierten Kohorten umfassen jeweils keine Patienten im Altersbereich von 2 bis 5 Jahren und sind daher hier nicht relevant.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es handelt sich nicht um Interventionen, sondern um vergleichende Kohorten, die im Rahmen der planmäßigen Erfassungen in den jeweiligen CF-Patientenregistern erhobenen Daten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der u.g. Arzneimittel nach individueller ärztlicher Entscheidung erhalten (<i>real-world</i> Bedingungen): <u>US Orkambi-Verträglichkeits-Kohorte:</u> • Lumacaftor/Ivacaftor nach bestimmungsgemäßem Gebrauch in Abhängigkeit vom Alter des Patienten <u>US Vergleichs-Verträglichkeits-Kohorte:</u> • Best supportive care (BSC)
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das Studienziel 1 (Verträglichkeit) ist wie dargestellt das einzige für die Darstellungen in Modul 4A relevante Studienziel. Nur diesbezüglich liegen Analysen für Patienten von 2 bis 5 Jahren vor. Im Folgenden werden daher nur die Endpunkte aufgeführt, die zur Erreichung des Studienziels 1 geplant analysiert werden. Es wird hervorgehoben, welche davon dargestellt werden konnten, da im Rahmen der Auswertungen zu IA4 Daten vorlagen. Alle Endpunkte, für die Daten vorliegen, werden dargestellt, d.h. nicht dargestellte Aspekte sind nicht darstellbar, da für Patienten von 2 bis 5 Jahren keine Daten vorliegen. Entsprechend des Charakters der Studie, gibt es keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Endpunkten. Folgende Endpunkte sind für die Beurteilung von Studienziel 1 geplant worden: • Todesfälle (dargestellt) • Organ-Transplantationen (dargestellt), inkl. betroffenes Organ (nicht dargestellt) • Hospitalisierungen (dargestellt), inkl. Hospitalisierungsgrund (nicht dargestellt) • Pulmonale Exazerbationen (dargestellt) • CF-Komplikationen (dargestellt), inkl. Art der CF-Komplikation (nicht dargestellt) • Mikrobiologie des Atemwegstraktes (nicht dargestellt) • Leberfunktionstests (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin): summarische Darstellung der relativen Häufigkeiten von Normwertüberschreitungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl für die hier in M4A ausschließlich relevante IA4 der „2019 US Orkambi and Comparator Safety Cohort“ ergibt sich aus der Zahl der Patienten des US CFF Patient Registry, die im Jahr 2016 (Studienbeginn) bekannt waren. Dies sind 29.497 Patienten, von denen 5.553 Patienten zur 2016 US Orkambi Safety Cohort (IA1) gehören und 4.256 zur 2016 US Comparator Safety Cohort. Die Zahl der Patienten für die jeweiligen Jahres-Analysen, die den entsprechenden Interimsanalysen 1 bis 4 entsprechen, variieren von Jahr zu Jahr, da jeweils Patienten hinzukommen (erstmalig die Einschlusskriterien erfüllen) und andere Patienten aus mehreren Gründen nicht mehr zur Auswertung herangezogen werden können. Für die hier relevante IA4 gehen 3.182 Patienten in die 2019 US Orkambi Safety Cohort und 4.099 in die 2019 US Comparator Safety Cohort ein. Details zur Patientenzahl über die Studiendauer bis inkl. der IA4 sind dem Flow-Chart in Abbildung 13 zu entnehmen. Innerhalb dieser Kohorten sind 855 Patienten bzw. 612 Patienten im relevanten Altersbereich von 2 bis 5 Jahren.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In Übereinstimmung mit dem Risk Management Plan (RMP) werden jährliche Analysen durchgeführt (Interimsanalysen) sowie die finale Analyse nach 5 Jahren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine vergleichende Kohortenstudie basierend auf Registerdaten.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Randomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Randomisierung
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Randomisierung
11	Verblindung	keine 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?	zu a), b) und c): keine Verblindung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich bei den Behandlungen der Patienten in den beiden verglichenen Kohorten (Orkambi® + BSC nach individueller ärztlicher Entscheidung bzw. BSC nach individueller ärztlicher Entscheidung) nicht um Interventionen, sondern um die Anwendung der jeweiligen Arzneimittel nach bestimmungsgemäßem Gebrauch unter <i>real world</i> -Bedingungen.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wie beschrieben liegt für diese Studie keine Unterscheidung bezüglich primärer bzw. sekundärer Endpunkte vor. Alle Endpunkte für Studienziel 1 (welches hier wie beschrieben ausschließlich relevant ist) werden prinzipiell deskriptiv analysiert. Im Rahmen dieser Deskriptionen werden je Endpunkt die absoluten und relativen Häufigkeiten der jeweiligen Ereignisse für die beiden Verträglichkeits-Kohorten angegeben. Zusätzlich werden rohe relative Risiken und altersadjustierte Odds Ratios für den Vergleich der Orkambi®- mit der Vergleichs-Kohorte (inkl. deren 95%-Konfidenzintervalle) berechnet und angegeben.												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die zuvor (in 12a) genannten Analysen der in 6a gelisteten Endpunkte werden zusätzlich stratifizierte Analysen berechnet. Stratifiziert wird jeweils nach: • Alter • Geschlecht • Bestem FEV₁% im Jahr 2019 • Lebererkrankung • Organtransplantation • Dauer der Behandlung mit Orkambi® (nur für die Orkambi®-Verträglichkeits-Kohorte)												
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>Orkambi-Verträglichkeits-Kohorte IA4</th><th>Vergleichs-Verträglichkeits-Kohorte IA4</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>3.182 davon hier relevant: 855 im Alter von 2 bis 5 Jahren</td><td>4.099 davon hier relevant: 612 im Alter von 2 bis 5 Jahren</td></tr> </tbody> </table> Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle (Abbildung 13).		Orkambi-Verträglichkeits-Kohorte IA4	Vergleichs-Verträglichkeits-Kohorte IA4	a)	-	-	b)	-	-	c)	3.182 davon hier relevant: 855 im Alter von 2 bis 5 Jahren	4.099 davon hier relevant: 612 im Alter von 2 bis 5 Jahren
	Orkambi-Verträglichkeits-Kohorte IA4	Vergleichs-Verträglichkeits-Kohorte IA4												
a)	-	-												
b)	-	-												
c)	3.182 davon hier relevant: 855 im Alter von 2 bis 5 Jahren	4.099 davon hier relevant: 612 im Alter von 2 bis 5 Jahren												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	nicht zutreffend												
14	Aufnahme / Rekrutierung													

14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie ist für 5 Jahre geplant. Der finale Studienbericht ist derzeit für den 31.12.2021 geplant.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010 bzw. STROBE 2007		

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

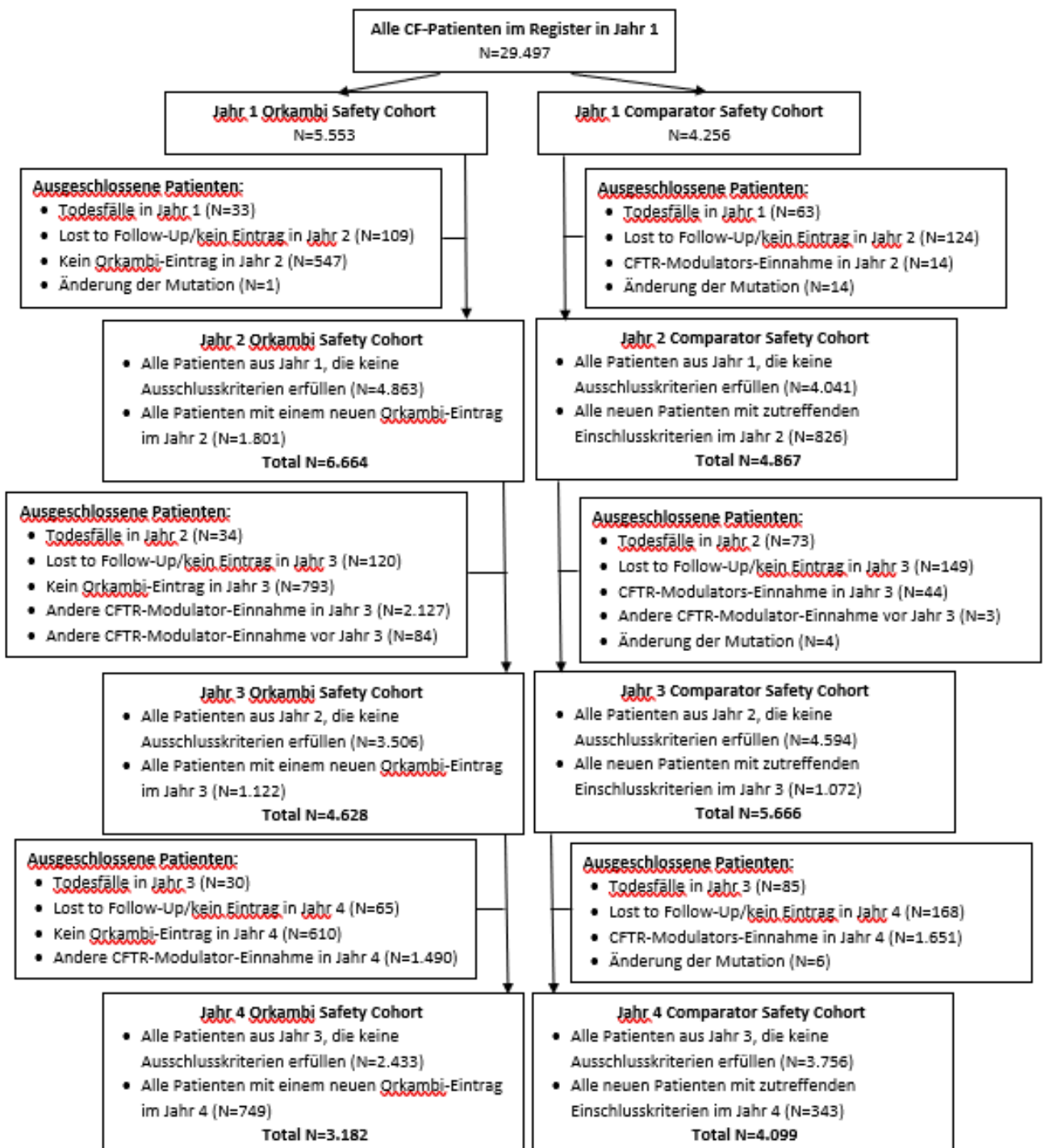


Abbildung 13: Flow-Chart der Studie VX14-809-108

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX16-809-116

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von LUM/IVA bei CF-Patienten im Alter von 2 Jahren oder älter, die homozygot bzgl. F508del sind. <u>Sekundäres Ziel:</u> Untersuchung der pharmakodynamischen Eigenschaften der Langzeitbehandlung von LUM/IVA bei CF-Patienten im Alter von 2 Jahren oder älter, die homozygot bzgl. F508del sind.

Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, offene, nicht randomisierte, multizentrische Phase 3 Studie Es war geplant, weitere Patienten in einer Beobachtungskohorte zu untersuchen. Hierfür wurden aber letztlich keine Patienten eingeschlossen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Gültige Protokollversion: Version 1.1 vom 10.10.2016 Es wurden keine Amendments erstellt.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung durch einen gesetzl. Vertreter und wenn zutreffend, durch den Patienten unterzeichnete Zustimmungserklärung. 2. Patienten, die die Untersuchung nach 24 Wochen sowie den Safety Follow-Up Besuch in der Studie VX15-809-115 (Part B) abgeschlossen haben. 3. Vorliegen der Bereitschaft, bis zum Safety Follow-Up Besuch einer stabilen CF-Behandlung zu folgen. 4. Bereitschaft des gesetzlichen Vertreters sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests oder Studienprozesse zu halten. Ausschlusskriterien: 1. Abbruch der Studienteilnahme in der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B). 2. Vorhergehende Komorbiditäten oder Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings, welche nach Einschätzung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen oder zu einem zusätzlichen Risiko in Verbindung mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor führen könnten (z.B. Zirrhose mit portaler Hypertension). 3. Vorangegangene Arzneimittelunverträglichkeit oder schwerwiegende Reaktion gegenüber LUM/IVA im Rahmen der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B), welche ein zusätzliches Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellen. 4. Patienten mit vorangegangener Allergie oder Hypersensitivität gegenüber LUM/IVA. 5. Leberfunktionstest-Abnormalität, die ursächlich für eine Unterbrechung der LUM/IVA-Therapie nach Abschluss der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) war. 6. QTc Wert bei Abschluss der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B), der ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt (nach
----	--	---

		Einschätzung des Prüfarztes und Rücksprache mit dem medizin. Monitor beim Sponsor). 7. Vorangegangene schlechte Compliance gegenüber LUM/IVA in der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) nach Einschätzung durch den Prüfarzt. 8. Teilnahme an einer weiteren interventionellen Arzneimittelstudie außer der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B); Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie war zulässig.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	20 Zentren in den USA und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten < 6 Jahre mit einem Körpergewicht von < 14 kg: - Lumacaftor/Ivacaftor 100/125 mg Granulat alle 12 Stunden, täglich. Patienten < 6 Jahre mit einem Körpergewicht von $\geq$ 14 kg: - Lumacaftor/Ivacaftor 150/188 mg Granulat alle 12 Stunden, täglich. Patienten $\geq$ 6 Jahre bei Einschluss: - Lumacaftor/Ivacaftor 2 Stück 100/125 mg orale Tabletten alle 12 Stunden, täglich.
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<i>Änderungen beziehen sich jeweils auf Woche 96 der Studie VX16-809-116 gegenüber Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B)</i> <u>Primäre Endpunkte:</u> Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen, Laborwerten, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, ophthalmologische Werte, Spirometrie <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Absolute Änderung des Schweißchlorids • Absolute Änderung des BMI und BMI z-Score • Absolute Änderung des Körpergewichts und des z-Score des Körpergewicht • Absolute Änderung der Körpergröße und des z-Score der Körpergröße • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation • Anzahl pulmonaler Exazerbationen • Anzahl Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen • Absolute Änderung der fäkalen Elastase • Absolute Änderung des immunreaktiven Trypsinogen • Änderung der mikrobiologischen Kulturen • Absolute Änderung des LCI_{2,5} und LCI_{5,0} • Absolute Änderung des FEV₁%
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen nach Studienbeginn hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Es war geplant, dass ca. 56 Patienten aus der Vorgängerstudie VX15-809-115 eingeschlossen werden könnten. Mit einer angenommenen Drop-Out Rate von 10 % in der Vorgängerstudie wurde erwartet, dass ca. 50 Patienten eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Sie konnten jedoch jederzeit durchgeführt werden, falls es die Datenlage erforderlich macht bzw. die Notwendigkeit hierfür vom Sponsor gesehen wird.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine nicht vergleichende Studie.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
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 offene, nicht vergleichende Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Deskriptive Auswertung der jeweiligen Parameter. • Dichotome Endpunkte: Anzahl und Rate • Kontinuierliche Endpunkte: Anzahl Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, -fehler, Median, Minimum, Maximum • Pulmonale Exazerbationen: Kaplan-Meier Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten; Anzahl der Exazerbationen standardisiert mittels der Studiendauer wird deskriptiv dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.
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><tr><td>a) Randomisiert</td><td>-</td></tr><tr><td>b) Safety Set</td><td>n=57</td></tr><tr><td>c) FAS</td><td>n=57</td></tr></table>	a) Randomisiert	-	b) Safety Set	n=57	c) FAS	n=57
a) Randomisiert	-							
b) Safety Set	n=57							
c) FAS	n=57							
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.						
14	Aufnahme / Rekrutierung							
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: <i>Beginn:</i> 12.05.2017 (erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) <i>Ende:</i> 17.07.2019 (letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)						
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig zu Ende.						
a: nach CONSORT 2010.								

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

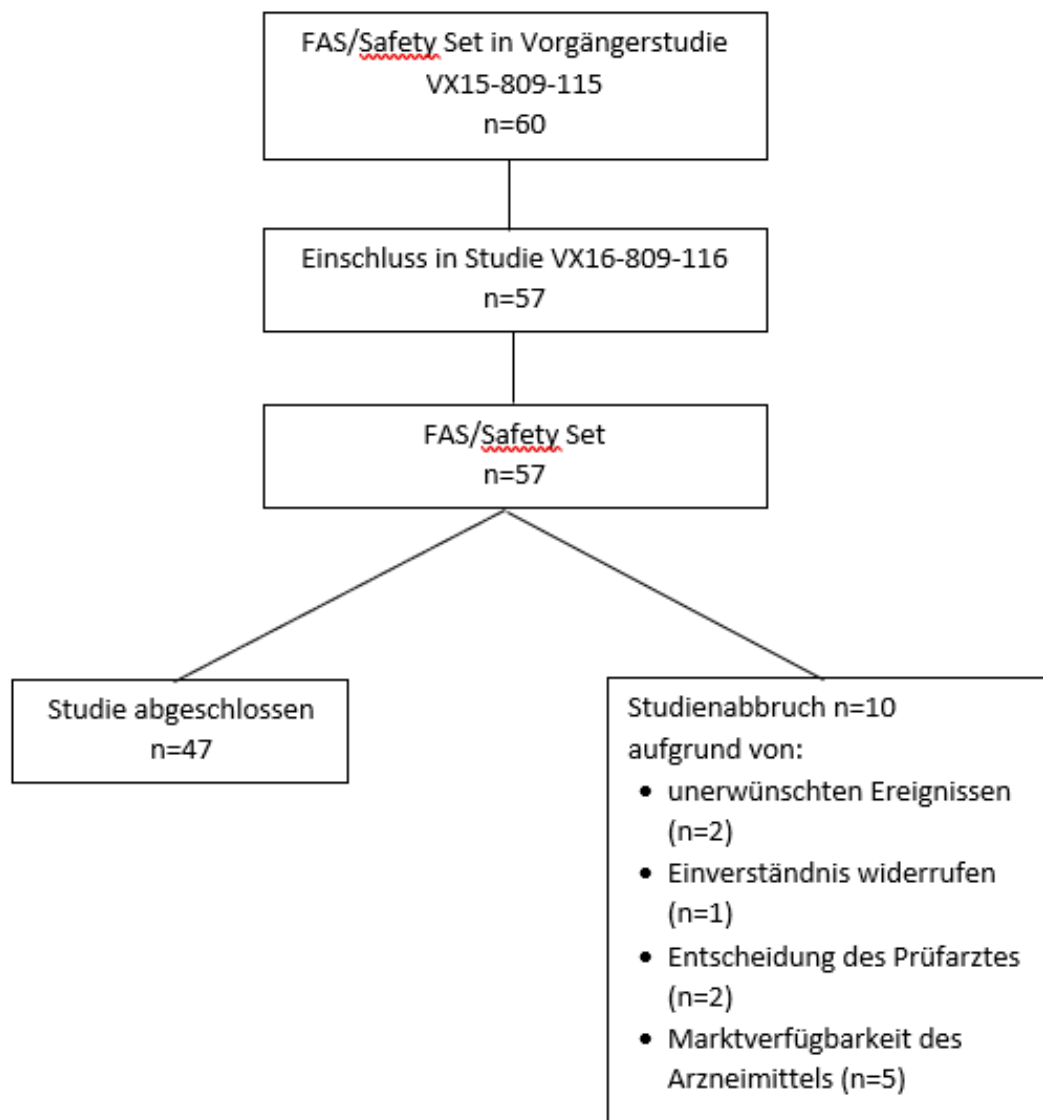


Abbildung 14: Flow-Chart der Studie VX16-809-116

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. Quellspezifische 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 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX16-809-121

Studie: VX16-809-121

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 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, sodass 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 VX16-809-121 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

- **Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48**
- **Morbidität: absolute Veränderung des LCI2,5 über 48 Wochen inkl. Responderanalysen**
- **Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48**
- **Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewicht zu Woche 48**
- **Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen**
- **Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 48**
- **Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48**
- **Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte werden von den behandelnden Ärzten erhoben bzw. in einem Zentrallabor analysiert, welche keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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:

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben bzw. im Zentrallabor analysiert. Der Arzt sowie die Mitarbeiter des Zentrallabors hatten 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.

Endpunkt:

- **Mortalität bis Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte werden von den behandelnden Ärzten erhoben, welche keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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:

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.

Endpunkt:

- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte werden von den behandelnden Ärzten erhoben, welche keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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:

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.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-809-108

Studie: VX14-809-108

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	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:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Kohortenstudie anhand von Registerdaten.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 Daten basieren auf dem Versorgungsalltag und wurden im Rahmen von Registern erhoben.
Demnach waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten basieren auf dem Versorgungsalltag und wurden im Rahmen von Registern erhoben.
Demnach waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.

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:

Da die Daten im Rahmen von Registern erhoben wurden, muss allgemein von einer erhöhten Verzerrung ausgegangen werden.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine nicht randomisierte Kohortenstudie basierend auf Registerdaten handelt, muss prinzipiell von hohem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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

- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit CF-Komplikationen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Leberfunktionswerte**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten basieren auf dem Versorgungsalltag und wurden im Rahmen von Registern erhoben.
Demnach waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.

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:

Da es sich um eine nicht randomisierte Kohortenstudie basierend auf Registerdaten handelt, muss prinzipiell von hohem Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte ausgegangen werden.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die gesamte Studie muss ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden. Die einzelnen Endpunkte werden anhand von Registerdaten erhoben. Da diese aus dem Versorgungsalltag stammen, sind die Endpunkterheber nicht verblindet, und es ist generell von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Endpunkt:

- **Mortalität: Anzahl Todesfälle**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten basieren auf dem Versorgungsalltag und wurden im Rahmen von Registern erhoben. Demnach waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.

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:

Da es sich um eine nicht randomisierte Kohortenstudie basierend auf Registerdaten handelt, muss prinzipiell von hohem Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte ausgegangen werden.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die gesamte Studie muss ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden. Die einzelnen Endpunkte werden anhand von Registerdaten erhoben. Da diese aus dem Versorgungsalltag stammen, sind die Endpunkterheber nicht verblindet, und es ist generell von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX16-809-116

Studie: VX16-809-116

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	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:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

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:

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline der Vorgängerstudie VX15-809-115 (Part B) und dem Ende der Studie VX16-809-116 nach insgesamt 120 Wochen für die

Studienpopulation prinzipiell kein hohes Verzerrungspotenzial besitzen. Das hohe Verzerrungspotenzial im Sinne der in der Dossier-Vorlage geforderten Einstufung besteht für den direkten Vergleich gegen eine Vergleichstherapie, was aber in der Studie nicht untersucht werden konnte.

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

- **Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} zu Woche 120**
- **Morbidität: absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 120**
- **Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 120**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 120**
- **Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 120**
- **Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 120**
- **Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 120**
- **Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 120**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

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:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

Endpunkt:

- **Mortalität bis Woche 120**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

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:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

Endpunkte:

- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120 nach SOC und PT**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 120**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 120**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 120, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 120**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

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:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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 VX16-809-121

Detailanalysen zur Wirksamkeit und zur Sicherheit/Verträglichkeit liegen als Anhang 4-G in einem separaten Dokument diesem Modul 4A bei.