



IQWiG-Berichte – Nr. 877

**Ivacaftor  
(Kombination mit  
Tezacaftor/Ivacaftor; zystische  
Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-  
Mutation, heterozygot) –**

**Addendum zum Auftrag A19-71**

**Addendum**

Auftrag: A20-06  
Version: 1.0  
Stand: 30.01.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, heterozygot) – Addendum zum Auftrag A19-71

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

07.01.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-06

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

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

**Schlagwörter:** Ivacaftor, Tezacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT02392234

**Keywords:** Ivacaftor, Tezacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT02392234

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Studien VX14-661-108 und VX14-661-110 .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Endpunkte zu UEs in Studie VX14-661-108 ohne PT infektiöse pulmonale         Exazerbation der zystischen Fibrose.....</b>	<b>2</b>
2.2.1 Verzerrungspotenzial.....	3
2.2.2 Ergebnisse.....	3
<b>2.3 Auswertungen der 1-armigen Extensionsstudie VX14-661-110 zu Woche 96.....</b>	<b>4</b>
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>7</b>
<b>Anhang A – Vom pU in der Stellungnahme dargestellte Auswertungen der 1-     armigen Extensionsstudie VX14-661-110 zu Woche 96 .....</b>	<b>8</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Kurzzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	3
Tabelle 2: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
Tabelle 3: Tabelle des pU aus Stellungnahme: Ergebnisse der Studie VX14-661-110 für Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.....	8

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108 und Auswertungsgruppen der Extensionsstudie VX-14-661-110 .....	4

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
BMI	Body-Mass-Index
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
UE	unerwünschtes Ereignis
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.01.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-71 (Ivacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) VX14-661-108 mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen vorgelegt [2]. Aufgrund der nur 8-wöchigen Behandlungsdauer wurde die Studie nicht für die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Kurzeitergebnisse jedoch ergänzend dargestellt. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) hatte der pU Auswertungen vorgelegt, bei denen Ereignisse enthalten sind, die sowohl Symptomatik der Grunderkrankung als auch Nebenwirkung sein können. Daher waren die Ergebnisse für den Endpunkt SUEs in der Dossierbewertung A19-71 nicht verwertbar. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erübrigte sich aus anderen Gründen eine Effektschätzung.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der 8-wöchigen Behandlungsdauer der Studie VX14-661-108 hat der pU in seinem Dossier ergänzend Daten der 1-armigen Extensionsstudie zu Studie VX14-661-108 – Studie VX14-661-110 – zur Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + Begleitbehandlung für einzelne Endpunkte über einen Zeitraum von insgesamt mindestens 24 Wochen vorgelegt. Die Studie VX14-661-110 wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) ermöglicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Darstellung und Bewertung der vom pU in der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen der Studie VX14-661-108 zu den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs abzüglich pulmonaler Exazerbationen beauftragt. Darüber hinaus sollen die nachgereichten Daten der 1-armigen Extensionsstudie VX14-661-110 mit Datenschnitt zu Woche 96 dargestellt und bewertet werden.

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

## **2 Bewertung**

### **2.1 Studien VX14-661-108 und VX14-661-110**

#### **Studie VX14-661-108**

In seinem Dossier zur Bewertung von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind hat der pU Auswertungen der Studie VX14-661-108 vorgelegt.

In der Studie VX14-661-108 wurden in einem Cross-over-Studiendesign 3 Behandlungen miteinander verglichen: Ivacaftor in Monotherapie, Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Placebo, jeweils + BSC. Insgesamt wurden 248 Patientinnen und Patienten randomisiert 6 Behandlungssequenzen zugeteilt, in denen jeweils 2 Behandlungen nacheinander verabreicht wurden. Nach 8 Wochen Behandlung in Behandlungsperiode 1 wurde die Behandlung für 8 Wochen ausgesetzt (Auswaschphase). Der Auswaschphase schloss sich eine 8-wöchige 2. Behandlungsperiode an. Insgesamt entspricht die Behandlungsdauer damit 8 Wochen (Details siehe Dossierbewertung A19-71).

#### **Studie VX14-661-110 (Extensionsstudie zu Studie VX14-661-108)**

Die Studie VX14-661-110 ist eine 1-armige Extensionsstudie, in der Patienten für bis zu 96 Wochen Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor + Begleitbehandlung erhielten. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (Extension der Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-9661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Extension der Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen eingeschlossen.

Von insgesamt 248 randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie VX14-661-108 wurden 227 (91,5 %) in die 1-armige Extensionsstudie aufgenommen.

### **2.2 Endpunkte zu UEs in Studie VX14-661-108 ohne PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose**

Für den Endpunkt SUEs hatte der pU in seinem Dossier Auswertungen der Studie VX14-661-108 gezeigt, bei denen Ereignisse enthalten sind, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. Wie bereits in der Dossierbewertung A19-71 beschrieben, ist eine adäquate Operationalisierung des Endpunkts SUEs eine Auswertung ohne Ereignisse der Grunderkrankung. In der Dossierbewertung A19-71 wurde das PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose genannt [1], da hier die Zuordnung zur Grunderkrankung eindeutig ist bzw. dieses PT zu einem relevanten Teil als SUE in den Studien gewertet wurde.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU zusätzliche Auswertungen zu SUEs abzüglich des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose vorgelegt.

### 2.2.1 Verzerrungspotenzial

Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse als hoch eingeschätzt. Dies liegt maßgeblich an den weiterhin unzureichenden Daten zur Beurteilung von Carry-over- und Periodeneffekten (für Details siehe Dossierbewertung A19-71). Die vom pU nachgereichten Auswertungen zu SUEs enthalten zwar nicht das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose und es geht damit ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können, nicht in die Auswertung ein. Der pU äußert sich jedoch weder in Modul 4 B seines Dossiers noch in seiner Stellungnahme zum Einfluss möglicher weiterer Ereignisse auf die Effektschätzungen, die der Symptomatik der Grunderkrankung zugeordnet werden könnten.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE ist bereits in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-71 beschrieben. Es wird als niedrig eingeschätzt.

### 2.2.2 Ergebnisse

#### SUEs

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt SUEs ohne Berücksichtigung des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose in der Studie VX14-661-108 für den Vergleich Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die dargestellten Ergebnisse sind Kurzeitergebnisse nach 8-wöchiger Behandlungsdauer, die nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet sind.

Tabelle 1: Kurzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + TEZA/IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI] p-Wert
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>VX14-661-108</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
SUEs <sup>b</sup>	162	4 (2,5)	162	9 (5,6)	0,44 [0,12; 1,54]; 0,26
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.					
b. ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“					
BSC: Best supportive Care; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis					

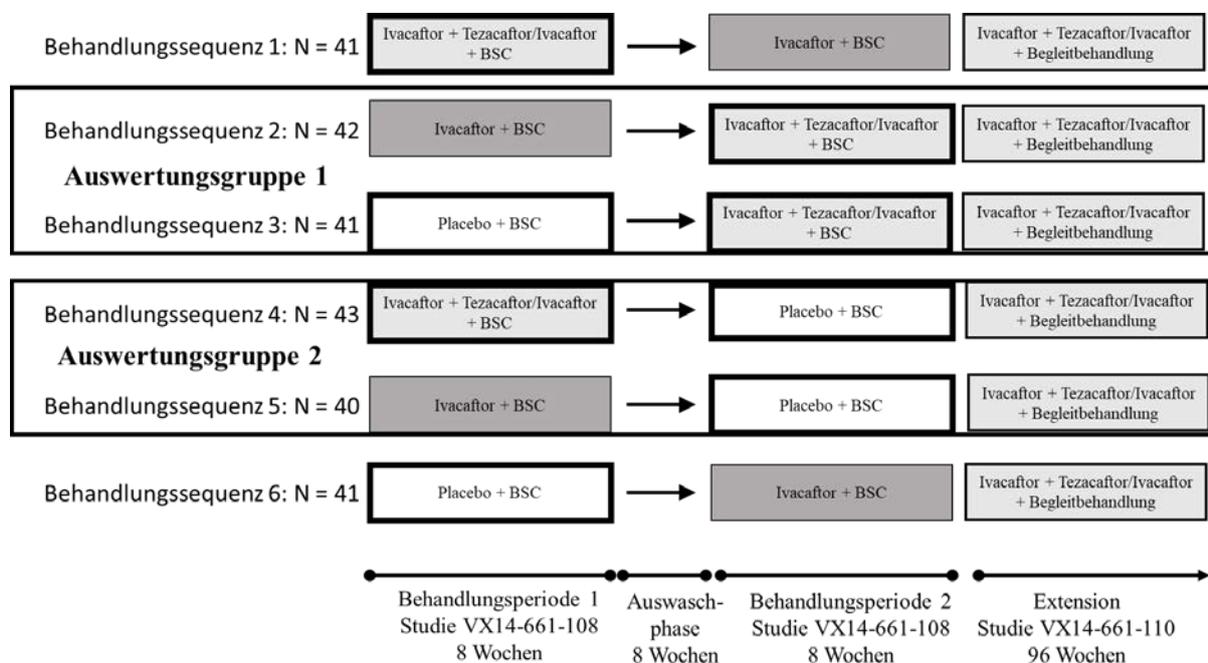
Für den Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Abbruch wegen UEs

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben trat 1 Abbruch wegen UEs auf. Daher erübrigt sich für diesen Endpunkt eine Effektschätzung. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### 2.3 Auswertungen der 1-armigen Extensionsstudie VX14-661-110 zu Woche 96

Abbildung 1 zeigt die Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108 und die Auswertungen der Extensionsstudie VX14-661-110, für die der pU in seiner Stellungnahme Daten zeigt (in der vorliegenden Bewertung als Auswertungsgruppen 1 und 2 benannt).



Angepasst nach Rowe 2017 [4]. Die beiden im vorliegenden Addendum dargestellten Behandlungsgruppen der Studie VX14-661-108 (Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC) sind fett umrandet. Darüber hinaus sind die Auswertungsgruppen der 1-armigen Extensionsstudie VX14-661-110, für die der pU in seiner Stellungnahme Daten präsentiert, umrahmt.

N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.

Abbildung 1: Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108 und Auswertungsgruppen der Extensionsstudie VX-14-661-110

### Vom pU in Stellungnahme dargestellte Auswertungen

Der pU liefert in seiner Stellungnahme [3] Auswertungen zur Studie VX14-661-110 über einen Zeitraum von 96 Wochen für 2 Auswertungsgruppen von Patientinnen und Patienten, die bereits in die Studie VX14-661-108 eingeschlossen wurden:

- Auswertungsgruppe 1: Patientinnen und Patienten, die in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC erhalten hatten (Behandlungssequenzen 2 und 3) und in der Extensionsstudie auf Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + Begleitbehandlung verblieben.
- Auswertungsgruppe 2: Patientinnen und Patienten, die in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 Placebo + BSC erhalten hatten (Behandlungssequenzen 4 und 5) und in der Extensionsstudie auf Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + Begleitbehandlung wechselten.

Der pU übermittelt mit seiner Stellungnahme für die 2 beschriebenen Auswertungsgruppen folgende Auswertungen:

- Veränderung zu Woche 96 der Extensionsstudie VX-14-661-110 bezogen auf den Studienbeginn in der Studie VX-14-661-108 für die folgenden Endpunkte:
  - FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert), absolute und relative Änderung,
  - Body Mass Index (BMI),
  - die Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised (CFQ-R).
- Ereignisraten, die die Zeit unter Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ab Behandlungsperiode 2 der Studie VX-14-661-108 bis Woche 96 der Studie VX-14-661-110 berücksichtigen, für die folgenden Endpunkte:
  - pulmonale Exazerbationen,
  - Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen,
  - mittels intravenösen Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen.

Die Auswertungen zu den Ereignisraten des pU führen dazu, dass für die Auswertungsgruppe 1 die Zeit ab Eintritt in Behandlungsperiode 2 der Studie VX-14-661-108 plus 96 Wochen der Extensionsstudie in die Auswertung eingeht und für Auswertungsgruppe 2 die Zeit ab Eintritt in die Extensionsstudie eingeht.

Die vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen der Studie VX-14-661-110 sind aus mehreren Gründen unvollständig:

- Wie auch schon in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-71 für die im Dossier vorgelegten 24-Wochen-Daten beschrieben, legt der pU erneut nur eine Auswahl von Endpunkten vor. Es fehlen jegliche Auswertungen zu UE-Endpunkten, Auswertungen zu den 2 weiteren Symptom-Domänen des CFQ-R sowie Auswertungen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zu 9 Domänen des CFQ-R und zum 12-Item Short Form Health Survey (SF-12).

- Der vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgelegte Studienbericht zu Daten zur Woche 96 [5] ist unvollständig, da die Tabellen und Abbildungen am Ende des Studienberichts (Kapitel 14, „End-of-Text“-Tabellen und Abbildungen) sowie jegliche Anhänge (Kapitel 16) fehlen. Darum ist unklar, ob für die Bewertung der 1-armigen Studie relevante Daten fehlen.

Dessen ungeachtet sind die dargestellten Ergebnisse der 1-armigen Studie VX14-661-110 nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet treffen zu können. Es fehlen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit wäre selbst bei Vorliegen aller Daten zu allen relevanten Endpunkten zu Woche 96 eine Bewertung der Nachhaltigkeit von Effekten über einen Zeitraum über 8 Wochen Behandlung hinaus aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten nicht möglich.

Die vom pU nachgereichten Daten zur Extensionsstudie VX14-661-110 werden im Anhang A gemäß des Auftrags des G-BA dargestellt.

## 2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ivacaftor im Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor aus der Dossierbewertung A19-71 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-71 und des vorliegenden Addendums.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen <sup>b</sup> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator;  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, heterozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-71 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 841). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-71\\_Ivacaftor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-71_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.08.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/482/#dossier>.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 841: Ivacaftor (zystische Fibrose); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-71. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/482/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis: supplement. N Engl J Med 2017; 377(21): 2024-2035.
5. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, open-label, rollover study to evaluate the safety and efficacy of long-term treatment with VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-661-110; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

## Anhang A – Vom pU in der Stellungnahme dargestellte Auswertungen der 1-armigen Extensionsstudie VX14-661-110 zu Woche 96

Hinweis: Die vom pU in der Stellungnahme dargestellten Exazerbationsraten der Studie VX14-661-110 (siehe Tabelle 3 des pU unten) sind die aus einem negativen Binomialmodell geschätzten Raten bezogen auf 48 Wochen (336 Tage); die in der Dossierbewertung für die Studie VX14-661-108 dargestellten Raten sind dagegen die beobachteten Raten bezogen auf 1 Jahr (365,25 Tage).

Tabelle 3: Tabelle des pU aus Stellungnahme: Ergebnisse der Studie VX14-661-110 für Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Studie VX14-661-110  Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108	Veränderung zu Woche 96 der Verlängerungsphase <sup>a</sup> gegenüber Baseline <sup>b</sup>	
	N LS Mean [95%-KI] bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	
Endpunkt	Stratum Placebo → IVA (+TEZ/IVA)	Stratum IVA (+TEZ/IVA) → IVA (+TEZ/IVA)
FEV <sub>1</sub> % absolut, mittlere Änderung	N = 68 4,1 [2,2 ; 6,0]	N = 67 7,5 [5,6 ; 9,4]
FEV <sub>1</sub> % relativ, mittlere Änderung	N = 68 7,9 [4,7 ; 11,1]	N = 67 13,0 [9,7 ; 16,2]
BMI, mittlere Änderung	N = 75 1,07 [0,59 ; 1,55]	N = 68 1,05 [0,56 ; 1,55]
CFQ-R „Atmungssystem“, mittlere Änderung	N = 74 10,3 [7,4 ; 13,6]	N = 68 13,8 [10,3 ; 17,2]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation <sup>c</sup> Ereignisrate/Jahr [95%-KI]	N = 81 40 (49,4) 0,44 [0,29 ; 0,66]	N = 78 28 (35,9) 0,22 [0,14 ; 0,35]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung <sup>c</sup> : Ereignisrate/Jahr [95%-KI]	n = 81 12 (14,8) 0,07 [0,03 ; 0,18]	n = 78 9 (11,5) 0,05 [0,02 ; 0,13]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe <sup>c</sup> : Ereignisrate/Jahr [95%-KI]	n = 81 14 (17,3) 0,09 [0,04 ; 0,22]	n = 78 12 (15,4) 0,05 [0,02 ; 0,13]

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Tabelle des pU aus Stellungnahme: Ergebnisse der Studie VX14-661-110 für Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Fortsetzung)

Quelle: Studienbericht der Studie VX14-661-110 (3)

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, FEV<sub>1</sub>% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised

<sup>a</sup> entspricht 104 Wochen Behandlung mit IVA (+TEZ/IVA) für Patienten, die IVA (+TEZ/IVA) in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 bekommen hatten (IVA (+TEZ/IVA) → IVA (+TEZ/IVA)) bzw. 96 Wochen Behandlung mit IVA (+TEZ/IVA) für die Patienten, die in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 Placebo erhielten (Placebo → IVA (+TEZ/IVA)).

<sup>b</sup> Baseline entspricht Baseline der Studie VX14-661-108

<sup>c</sup> Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die erreichte Gesamtdauer der Behandlung mit IVA (+TEZ/IVA) berücksichtigt und zwar: in den Studien VX14-661-108 und VX14-661-110 für Patienten im Stratum „IVA (+TEZ/IVA) → IVA (+TEZ/IVA)“ bzw. nur die Behandlungsdauer in der Studie VX14-661-110 für Patienten im Stratum „Placebo → IVA (+TEZ/IVA)“. Diese Dauer (pro Stratum akkumuliert) stellt die „time at risk“ für das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen dar, die den Berechnungen der Ereignisraten/Jahr zugrunde liegen.

Hinweis: „Stratum Placebo → IVA (+ TEZ/IVA)“ entspricht der in Abbildung 1 dargestellten Auswertungsgruppe 2; „Stratum IVA (+ TEZ/IVA) → IVA (+ TEZ/IVA)“ entspricht Auswertungsgruppe 1