

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ivacaftor (Kalydeco®)*

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

### **Modul 4 C**

*Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	53
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	56
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	57
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	57
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	60
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	62
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	62

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	62
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	62
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	63
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	63
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	66
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	66
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	66
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	66
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	67
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	68
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	69
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	69
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....	69
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen .....	71
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern– weitere Untersuchungen .....	73
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	74
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen - weitere Untersuchungen .....	75
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial - weitere Untersuchungen.....	78
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	79
4.3.2.3.3.1	Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	80
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	82
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	84
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbation(en) innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen .....	86
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen.....	89
4.3.2.3.3.6	Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	93
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	95
4.3.2.3.3.8	Mortalität über 24 Wochen – weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.3.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen .....	98

4.3.2.3.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen .....	100
4.3.2.3.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen .....	102
4.3.2.3.3.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen .....	103
4.3.2.3.3.13	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	107
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	124
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	127
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	131
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	131
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	131
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	131
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	132
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	132
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	136
4.7	Referenzliste.....	137
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>141</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>152</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>154</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>161</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>185</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>196</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion - RCT .....	17
Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion - RCT .....	27
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht randomisierte Studien.....	30
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	63
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	63
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	64
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	64
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	65

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	67
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	68
Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-28: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen .....	80
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	81
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen .....	82
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score und des BMI zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	83
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen.....	84
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score und des Körpergewichts zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	85
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbation(en) innerhalb von 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen .....	86
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbation(en) innerhalb von 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	87

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen .....	89
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	91
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen.....	93
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> (nur Patienten mit validen Messwerten) .....	94
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> (nur Patienten mit validen Messwerten).....	96
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Mortalität über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Mortalität über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	97
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen .....	98
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	98
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	101
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ - weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	103
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	105
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für „Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Alter) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	108

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Baseline FEV <sub>1</sub> %) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	109
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Geschlecht) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	110
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Region) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	111
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Alter) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	112
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Baseline FEV <sub>1</sub> %) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	113
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Geschlecht) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	114
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Region) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	115
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ (Subgruppen: Alter) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> ....	116
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ (Subgruppen: Baseline FEV <sub>1</sub> %) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	117
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ (Subgruppen: Geschlecht) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	118
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ (Subgruppen: Region) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i>	119
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ (Subgruppen: Alter) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	120
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV <sub>1</sub> %) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	121
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	122
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ (Subgruppen: Region) - weitere Untersuchungen, <i>Safety Set</i> .....	123
Tabelle 4-74: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	131
Tabelle 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien.....	136
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-108 (KIWI)...	185

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-108 (KIWI) ..... 197

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	59
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Abbildung 4: Überleben der über 40-jährigen CF-Patienten .....	134
Abbildung 5: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV <sub>1</sub> % .....	135
Abbildung 6: Flow-Chart der Studie VX11-770-108 (KIWI) .....	195

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CF	Zystische Fibrose ( <i>Cystic Fibrosis</i> )
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
i.v.	intravenös
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVA	Ivacaftor
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
n.d.	nicht definiert
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PLA	Placebo
PT	<i>Preferred Term</i>
q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	<i>United Kingdom</i>
USA	<i>United States of America</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet C ist eine Indikationserweiterung der bisherigen Anwendungsgebiete von Ivacaftor. Diese Indikationserweiterung betrifft, was die indizierten Mutationen im CFTR-Gen angeht, die Vereinigungsmenge der beiden Anwendungsgebiete A (zystische Fibrose (CF) bei Patienten mit G551D-Gating-Mutation) und B (zystische Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R). Diese beiden Anwendungsgebiete A und B bezogen sich auf Kinder ab 6 Jahre sowie Jugendliche und Erwachsene mit CF. Das neue Anwendungsgebiet C, welches im vorliegenden Modul 4 abgehandelt wird, bezieht sich auf die Gating-Mutationen der Anwendungsgebiete A und B (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) bei Kindern im Alter von 2 Jahren oder älter mit weniger als 25 kg Körpergewicht.

Die Therapie mit Ivacaftor besitzt den Status eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden (1). Gemäß § 35a Abs.1 S.10 Halbs.2 SGB V i.V.m Kap. 5 § 12 Nr.1 Verfahrensordnung des G-BA (2) müssen Nachweise nach § 5 Abs.1 bis 6 VerfO, insbesondere zum Beleg eines Zusatznutzens, für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden bis zum Überschreiten einer jährlichen Umsatzschwelle von 50 Mio. € nicht vorgelegt werden. Der Zusatznutzen gilt mit der Zulassung als belegt und wird auf der Basis der für die Zulassung relevanten Studien bestimmt, wobei auch die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bestimmung des Zusatznutzens nicht erforderlich ist.

Im Sinne einer weitgehenden Transparenz und hinausgehend über die genannten gesetzlichen Anforderungen stellt die Firma Vertex jedoch die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor aus diesen Ergebnissen. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (Kalydeco®) bei der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Die Fragestellung beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikationserweiterung von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die weniger als 25 kg Körpergewicht haben, mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) auf dem CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Darstellung der Evidenz wird auf Basis einer einarmigen Studie geführt, da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Indikationserweiterung vorliegt. Diese Studie war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet C von Ivacaftor (3).

Da für das Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten A und B, ist eine Übertragbarkeit des Ausmaßes zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier im Anwendungsgebiet C Kleinkinder mit CF ab 2 Jahren einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren (4-7).

#### Patientenpopulation:

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor entspricht der Population in der Zulassung dieser Indikationserweiterung:

Kalydeco Granulat ist angezeigt zur Behandlung von Kleinkindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

#### Interventionen und Vergleichstherapie:

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor als Granulat in einer Dosis von 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder < 14 kg Körpergewicht bzw. von 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder mit einem Körpergewicht von 14 bis unter 25 kg.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF ermöglichen. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als *Best Supportive Care* (BSC), welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben. Für die Nutzenbewertungen von Ivacaftor zu den Anwendungsgebieten A (zystische Fibrose bei Patienten mit G551D-Gating-Mutation) und B (zystische Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen und mithin anerkannt (8, 9). Daher wird auch im vorliegenden Nutzendossier BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Vergleichende Evidenz von Ivacaftor im Indikationsgebiet C liegt bisher nicht vor und kann im vorliegenden Modul 4C deshalb auch nicht dargestellt werden. Der Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gebracht, da die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet C vom Argument der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von den RCT für Patienten ab 6 Jahren, welche die auch hier zutreffenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufwiesen (Anwendungsgebiete A und B), Gebrauch macht. Die in den dazugehörigen

Nutzendossiers dargestellten RCT umfassen jeweils den direkten Vergleich von Ivacaftor zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (8, 9).

#### Endpunkte:

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen Studie erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

#### Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Score zu Woche 24
- Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24
- Exazerbationen:
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24
- Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24

#### Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen
- Surrogatparameter: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

#### Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz der häufigsten unerwünschten Ereignisse über 24 Wochen

**Studientypen:**

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor, auch durch die Literaturrecherche wurde keine RCT identifiziert. Daher werden die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie zur Bewertung des Zusatznutzens dargestellt.

**Datenquellen**

Aus der Literatur- und Registerrecherche und den Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ergibt sich eine Studie, die relevant für die vorliegende Fragestellung ist. Bei der eingeschlossenen Studie VX11-770-108 handelt es sich um eine einarmige Zulassungsstudie, die zwei Dosis-Strata des zu bewertenden Arzneimittels untersucht.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Suche nach RCT angewandt:

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Kinder ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 25 kg mit zystischer Fibrose mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.	1	Patienten mit zystischer Fibrose ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Patienten mit zystischer Fibrose mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, die jünger als 2 Jahre sind oder über 25 kg wiegen oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Ivacaftor 50 oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<i>Best Supportive Care</i> (BSC) bei zystischer Fibrose	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	Nicht randomisierte Studie	5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	6	Kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen	7	Studie 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

Da keine RCT zur Beantwortung der Fragestellung existiert, wurde eine zusätzliche Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt. Das Ein- bzw. Ausschlusskriterium Nummer 5 wurde hierfür entsprechend angepasst.

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

### Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Da für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen, wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten A und B, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier im Anwendungsgebiet C Kleinkinder mit CF ab 2 Jahren einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren. Der Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete A und B wurde jeweils anhand randomisierter klinischer Studien von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ermöglichen (8, 9).

### Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

### Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht zusätzlich zu der Zulassungsstudie VX11-770-108 auf den übertragbaren Ergebnissen der randomisierten klinischen Studien der Anwendungsgebiete A und B und entspricht somit hohem Evidenzgrad.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Ivacaftor besitzt den Status eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden (1). Gemäß § 35a Abs.1 S.10 Halbs.2 SGB V i.V.m Kap. 5 § 12 Nr.1 Verfahrensordnung des G-BA (2) müssen Nachweise nach § 5 Abs.1 bis 6 VerfO, insbesondere zum Beleg eines Zusatznutzens, für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden bis zum Überschreiten einer jährlichen Umsatzschwelle von 50 Mio. € nicht vorgelegt werden. Der Zusatznutzen gilt mit der Zulassung als belegt und wird auf der Basis der für die Zulassung relevanten Studien bestimmt, wobei auch die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bestimmung des Zusatznutzens nicht erforderlich ist.

Im Sinne der bestmöglichen Transparenz hat die Firma Vertex jedoch die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie VX11-770-108 detailliert dargestellt und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ivacaftor zunächst auf diese Ergebnisse. Die Darstellung der Evidenz wird auf Basis der genannten einarmigen Studie geführt, da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Indikationserweiterung (Anwendungsgebiet C) vorliegt. Diese Studie war auch die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet C von Ivacaftor (3). Die Ergebnisse dieser einarmigen Studie (VX11-770-108) wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt und anschließend im Abschnitt 4.3.2.4 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie VX11-770-108 (24 Wochen Behandlungsdauer mit Ivacaftor-Granulat in der gewichtsangepassten Dosierung für Kleinkinder) sind insgesamt schwer mit denen der beiden RCT im Anwendungsgebiet A bzw. der einen RCT im Anwendungsgebiet B zu vergleichen. Ergebnisse liegen im Anwendungsgebiet A nach 48 Wochen Behandlungsdauer aber auch nach den hier primär interessierenden 24 Wochen vor; im Anwendungsgebiet B hatte die Zulassungsstudie nur 8 Wochen Behandlungsdauer. Der wesentliche Unterschied liegt jedoch in dem Ausmaß der bereits vorliegenden Funktionseinschränkung: so ist z. B. bei einem mittleren FEV<sub>1</sub>% bei Baseline in der Studie VX11-770-108 von knapp 90 % (auch angesichts der Schwierigkeiten bei so kleinen Kindern diesen Wert überhaupt reproduzierbar zu bestimmen) die Verbesserungsmöglichkeit von vornherein sehr viel geringer als bei den älteren Patienten mit deutlicherer Einschränkung der Lungenfunktion. Die in VX11-770-108 erreichte mittlere Verbesserung um ca. 1,8 % ist nicht statistisch signifikant. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei diesem Ergebnis nicht um einen Vergleich gegen Placebo handelt; da die Lungenfunktion bei CF mit der Zeit tendenziell abnimmt, würde ein Unterschied gegenüber Placebo eher größer ausfallen. Lebensqualitätsdaten konnten aus naheliegenden Gründen in dem Patientenkontext nicht erhoben werden und liegen deshalb nicht vor. Auch zum direkten Vergleich der Exazerbationshäufigkeit kann wenig Verbindliches konstatiert werden, da die Exazerbationshäufigkeiten bei Kleinkindern mit CF nicht gut bekannt sind, mit älteren Patienten schwer vergleichbar sind und in dieser nicht-vergleichenden Studie dazu eben keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Insgesamt kann man jedoch feststellen, dass schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i.v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, mit knapp 6 % sehr selten im Verlauf der 24 Wochen auftraten; insgesamt hatten ca. 44 % aller Kleinkinder mindestens eine Exazerbation über die Studiendauer von 24 Wochen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Ereignisse stark von der Verwendung der jeweiligen Definition einer Exazerbation abhängen (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Statistisch signifikante Verbesserungen zeigten sich in der Studie bei Körpergewicht und BMI z-Scores. Dies lässt darauf schließen, dass damit bei so früher Intervention tatsächlich Verbesserungen in der Körperstatur und -Entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Dies wiederum sind Effekte, die bei CF-Patienten ab 12 oder 18 Jahren geringer ausfallen, wobei auch bei diesen unter Ivacaftor-Behandlung positive Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt wurden. Hervorzuheben – auch in gewisser Weise im Sinne eines „*proof of concept*“ in der vorliegenden Patientenpopulation – ist die in der Studie VX11-770-108 gezeigte, statistisch signifikante erhebliche Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Da deren Ausgangswerte aufgrund des konstant vorhandenen CFTR-Basisdefekts bei Baseline für diese Kleinkinder bereits im Bereich der älteren CF-Patienten mit Gating-Mutationen lagen, ist es ein wichtiger Beleg für die adäquate Wahl der Ivacaftor-Dosierung und -Formulierung im vorliegenden Anwendungsgebiet C, dass eine statistisch signifikante Senkung dieses Parameters über 24 Wochen im Mittel in der gleichen Größenordnung wie bei den Patienten in den Anwendungsgebieten A und B erreicht wurde (mittlere Senkung um ca. 47 mmol/l). Der statistisch signifikante Anstieg der fäkalen Elastase-1 um knapp 100 µg/g zeigt ebenfalls an, dass die kausale Wirkung von Ivacaftor auch bei den Patienten im Indikationsgebiet C beobachtet werden kann (dieser Parameter liegt für die Patienten in den Anwendungsgebieten A und B nicht vor); hier sogar besonders eindrücklich mit einer Restitution der Pankreasfunktion, deren Verlust ansonsten bisher als irreversibel galt. Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete prinzipiell eindeutig vorhanden ist. Insgesamt zeigen die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen ebenfalls keine auffälligen Abweichungen zu den bisherigen Anwendungsgebieten A und B an, so dass für Kleinkinder im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung bei CF-Patienten mit den Gating-Mutationen des Anwendungsgebietes C, d.h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 2 Jahren, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes über die sehr wahrscheinlich dadurch zusätzlich verlängerte Lebenszeit der Patienten erwartet werden.

Da aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Studie eine direkte Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie methodisch nicht möglich ist, wird zusätzlich basierend auf medizinischer Plausibilität von der möglichen Übertragbarkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens von den bereits vom G-BA bewerteten beiden Anwendungsgebieten für Ivacaftor (Anwendungsgebiet A: CF-Patienten ab 6 Jahren, die die G551D-Mutation im CFTR-Gen aufweisen; Anwendungsgebiet B: CF-Patienten ab 6 Jahren,

die eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) Gebrauch gemacht.

In diesen beiden Anwendungsgebieten A und B wurde Ivacaftor vom G-BA jeweils ein Zusatznutzen zuerkannt (10, 11). Das Ausmaß des Zusatznutzens war im Anwendungsgebiet A ein „geringer Zusatznutzen“ bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ für jugendliche und erwachsene CF-Patienten ab 12 Jahren, die die G551D-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (10). Im Anwendungsgebiet B ein „geringer Zusatznutzen“ bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter ab 6 Jahren, die eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (11).

Da für das Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten A und B, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Im Anwendungsgebiet C sind die CF-Patienten mit einem Alter ab 2 Jahren lediglich jünger. Für diese Kinder wurde im Rahmen eines pädiatrischen Entwicklungsprogramms die adäquate, körperrgewichtsanangepasste Dosierung gefunden und die pharmazeutische Form optimiert. Es wurde auch gezeigt, dass damit vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 6 Jahren erreicht werden ((3) und Modul 3C). Damit sind für Ivacaftor im Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet C von vornherein vergleichbare Effekte bei vergleichbarer Verträglichkeit (d.h. ein vergleichbarer Zusatznutzen) zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer in den Anwendungsgebieten A und B schon gezeigt und vom G-BA anerkannt wurden. Es ist darüber hinaus im Indikationsgebiet allgemein akzeptiert, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren und Gedeihstörungen zu vermeiden (4, 5, 12-14). Deshalb ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie VX11-770-108 zwischen Baseline und Woche 24 ähnlich starke Verbesserungen bezüglich der Morbidität zeigen konnten wie die Ergebnisse in den RCTs der Anwendungsgebiete A und B. Diese Effekte sind per se von großer Bedeutung, da bei den hier behandelten Kleinkindern die Vorschädigung z.B. der Lunge noch nicht so stark war wie bei den älteren Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen.

Insofern ist in der Zusammenschau davon auszugehen, dass bei kontinuierlicher Weiterbehandlung der Patienten des Anwendungsgebietes C mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen sogar noch deutlicher verhindert werden können, als – bei späterem Behandlungsbeginn und den bisherigen Studiendauern der entsprechenden RCT – durch die Behandlung mit Ivacaftor im Sinne einer Reduktion bereits eingetretener Funktionseinschränkungen erreicht werden konnte. Insofern kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen der Kinder im Anwendungsgebiet C mindestens so groß sein wird wie in den Anwendungsgebieten A und B.

Da jedoch diese Daten noch nicht vorliegen und darüber hinaus die gezeigten Effekte der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX11-770-108 gegenwärtig (wegen des Studiencharakters)

nicht als evidenzbasierter Beleg anerkannt werden können, wird der **Zusatznutzen von Ivacaftor im Anwendungsgebiet C als „nicht quantifizierbar“ eingeschätzt**. Aufgrund der vorstehenden Argumentation wird er als **zwischen „geringem Zusatznutzen“ und „beträchtlichem Zusatznutzen“ liegend** erwartet, mit Tendenz zu „beträchtlichem Zusatznutzen“ wegen der überwiegenden Häufigkeit der G551D-Mutation. Bei Vorhandensein ausreichend belastbarer Evidenz im Anwendungsgebiet C über längere Zeiträume und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie könnte der belegbare Zusatznutzen sogar noch größer sein.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	nicht quantifizierbar – zwischen geringem und beträchtlichem Zusatznutzen (mit Tendenz zu beträchtlichem Zusatznutzen)

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*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.*

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet C ist eine Indikationserweiterung der bisherigen Anwendungsgebiete von Ivacaftor. Diese Indikationserweiterung betrifft, was die indizierten Mutationen im CFTR-Gen angeht, die Vereinigungsmenge der beiden Anwendungsgebiete A (zystische Fibrose (CF) bei Patienten mit G551D-Gating-Mutation) und B (zystische Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R). Diese beiden Anwendungsgebiete A und B bezogen sich auf Kinder ab 6 Jahre sowie Jugendliche und Erwachsene mit CF. Das neue Anwendungsgebiet C, welches im vorliegenden Modul 4 abgehandelt wird, bezieht sich auf die Gating-Mutationen der Anwendungsgebiete A und B (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) bei Kindern im Alter von 2 Jahren oder älter mit weniger als 25 kg Körpergewicht.

Die Therapie mit Ivacaftor besitzt den Status eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden (1). Gemäß § 35a Abs.1 S.10 Halbs.2 SGB V i.V.m Kap. 5 § 12 Nr.1 Verfahrensordnung des G-BA (2) müssen Nachweise nach § 5 Abs.1 bis 6 VerfO, insbesondere zum Beleg eines Zusatznutzens, für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden bis zum Überschreiten einer jährlichen Umsatzschwelle von 50 Mio. € nicht vorgelegt werden. Der Zusatznutzen gilt mit der Zulassung als belegt und wird auf der Basis der für die Zulassung relevanten Studien

bestimmt, wobei auch die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bestimmung des Zusatznutzens nicht erforderlich ist.

Im Sinne einer weitgehenden Transparenz und hinausgehend über die genannten gesetzlichen Anforderungen stellt die Firma Vertex jedoch die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor aus diesen Ergebnissen. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (Kalydeco®) bei der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Die Fragestellung beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikationserweiterung von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die weniger als 25 kg Körpergewicht haben, mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) auf dem CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Darstellung der Evidenz wird auf Basis einer einarmigen Studie geführt, da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Indikationserweiterung vorliegt. Diese Studie war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet C von Ivacaftor (3).

Da für das Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten A und B, ist eine Übertragbarkeit des Ausmaßes zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier im Anwendungsgebiet C Kleinkinder mit CF ab 2 Jahren einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren (4-7).

### **Patientenpopulation**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor entspricht der Population in der Zulassung dieser Indikationserweiterung:

Kinder mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

### **Interventionen und Vergleichstherapie**

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor als Granulat in einer Dosis von 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder < 14 kg

Körpergewicht bzw. von 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder mit einem Körpergewicht von 14 bis unter 25 kg.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF ermöglichen. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als *Best Supportive Care* (BSC), welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben. Für die Nutzenbewertungen von Ivacaftor zu den Anwendungsgebieten A (zystische Fibrose bei Patienten mit G551D-Gating-Mutation) und B (zystische Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen und mithin anerkannt (10, 11). Daher wird auch im vorliegenden Nutzendossier BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Vergleichende Evidenz von Ivacaftor im Indikationsgebiet C liegt bisher nicht vor und kann im vorliegenden Modul 4C deshalb auch nicht dargestellt werden. Der Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gebracht, da die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet C vom Argument der Übertragbarkeit des Zusatznutzen von den RCT für Patienten ab 6 Jahren, welche die auch hier zutreffenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufwiesen (Anwendungsgebiete A und B), Gebrauch macht. Die in den dazugehörigen Nutzendossiers dargestellten RCT umfassen jeweils den direkten Vergleich von Ivacaftor zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (8, 9).

## Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen Studie erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

### Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Score zu Woche 24
- Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24
- Exazerbationen:
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

- Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24
- Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24

#### Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen
- Surrogatparameter: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

#### Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz der häufigsten unerwünschten Ereignisse über 24 Wochen

### **Studientypen**

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor, auch durch die Literaturrecherche wurde keine RCT identifiziert. Daher werden die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie zur Bewertung des Zusatznutzens dargestellt.

#### **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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wird anhand der Studien dargestellt, welche die in der folgenden Tabelle definierten Kriterien erfüllen. Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion - RCT

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Kinder ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 25 kg mit zystischer Fibrose mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.	1	Patienten mit zystischer Fibrose ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Patienten mit zystischer Fibrose mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, die jünger als 2 Jahre sind oder über 25 kg wiegen oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Ivacaftor 50 oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<i>Best Supportive Care</i> (BSC) bei zystischer Fibrose	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	Nicht randomisierte Studie	5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	6	Kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen	7	Studie 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 zugelassenen Indikationserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels. Die erweiterte Zulassung von Ivacaftor ist die Behandlung von zystischer Fibrose bei Kindern ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

**Intervention:**

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

Kinder unter 14 kg Körpergewicht: 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis).

Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg: 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis).

**Vergleichstherapie:**

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF ermöglichten. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als *Best Supportive Care*, welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben. Für die Nutzenbewertungen von Ivacaftor zu den Anwendungsgebieten A (zystische Fibrose bei Patienten mit *G551D*-Gating-Mutation) und B (zystische Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem *CFTR*-Gen: *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*) hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen und mithin anerkannt (8, 9). Daher wird auch im vorliegenden Nutzendossier die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Vergleichende Evidenz von Ivacaftor im Indikationsgebiet C liegt jedoch bisher nicht vor und kann im vorliegenden Modul 4C deshalb auch nicht dargestellt werden. Der Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gebracht, da die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens für das Anwendungsgebiet C vom Argument der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von den RCT für Patienten ab 6 Jahren, die die auch hier zutreffenden Gating-Mutationen im *CFTR*-Gen aufwiesen (Anwendungsgebiete A und B), Gebrauch macht.

**Endpunkte:**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich Lebensqualität, Morbidität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im

Indikationsgebiet der zystischen Fibrose beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

**Studientyp:**

Bei dieser Recherche wird mittels der Ein- und Ausschlusskriterien ausschließlich nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, um den höchst möglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Das entspricht auch den Vorgaben der Leitlinie der EMA zur Durchführung von klinischen Studien zur Zulassung neuer Medikamente bei zystischer Fibrose (15). Der Fokus bei der Studienelektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern sie zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

**Suche nach nicht randomisierten Studien:**

Die Literaturrecherche in den Datenbanken – wie in Anhang 4-A beschrieben – wurde allgemein gehalten, d.h. ohne Einschränkung auf RCT. Da keine RCT zur Beantwortung der Fragestellung existiert, wurde eine zusätzliche Suche nach nicht randomisierten Studien nach den in nachfolgender Tabelle dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Die Ergebnisse hierzu sind in Abschnitt 4.3.2.3 berichtet.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht randomisierte Studien

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Kinder ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 25 kg mit zystischer Fibrose mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.	1	Patienten mit zystischer Fibrose ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Patienten mit zystischer Fibrose mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, die jünger als 2 Jahre sind oder über 25 kg wiegen oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Ivacaftor 50 oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	3	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	3
Studientyp	Alle klinischen Studien bei Menschen	4	Studien, die nicht mit Menschen stattgefunden haben	4
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	5	Kürzer als 24 Wochen	5
Studienstatus	Studie abgeschlossen	6	Studie noch nicht abgeschlossen	6
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	7	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	7

### 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 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.*

Es wurde am 06.05.2015 eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Am 14.07.2015 und am 06.10.2015 erfolgte ein Update dieser Recherche. Es wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Im Falle von EMBASE wurde bei beiden Update-Recherchen am 14.07.2015 und am 06.10.2015 eine zeitliche Einschränkung auf das jeweilige Update-Intervall vorgenommen. Für das Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Recherche am 06.10.2015 komplett durchgeführt, da für diese Datenbank generell keine Einschränkung hinsichtlich von Zeitintervallen vorgenommen werden kann. Für MEDLINE wurde am 14.07.2015 aufgrund einer nachgewiesenen hohen Anzahl an Datenbankaktualisierungen im Zeitraum zwischen dem 06.05.2015 und dem 14.07.2015 aus Qualitätsgründen eine vollständige Suche ohne zeitliche Einschränkungen durchgeführt, für das Recherche-Update am 06.10.2015 wurde eine zeitliche Einschränkung auf das Update-Intervall vorgenommen.

In der Datenbank EMBASE wurde ein validierter Filter für die Suche nach RCT angewandt (16). Des Weiteren wurde nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die komplett verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet zu erfassen. Hierzu wurde für EMBASE ein validierter Filter für nicht randomisierte Studien angewandt (17). Bei der Suche in MEDLINE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials wurden jeweils keine Filter eingesetzt.

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**

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 06.05.2015 wurde eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Am 14.07.2015 und am 06.10.2015 erfolgte ein Update dieser Recherche.

Die Recherche wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- [PharmNet.Bund](http://PharmNet.Bund)

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 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 (s. 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 Zweifelsfalle als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Erhalt der Volltexte wurden diese erneut von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und im Falle von positiver Einordnung für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Ebenso wurde mit den Treffern aus den Studienregistern verfahren. 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 Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F – soweit zutreffend für die eingeschlossene einarmige, nicht kontrollierte Studie.

## **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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 Darstellung der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgt entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (*Flow-Charts*) beschrieben.

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sog. weiterer Untersuchungen werden diese ebenfalls anhand den Anforderungen des CONSORT-Statements – sofern die einzelnen Items zutreffen – beschrieben und in Anhang 4-E aufgeführt.

#### **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)*

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

### **Charakteristika der Studienpopulationen:**

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

- Geschlecht
- Alter
- *Body Mass Index* (BMI)
- BMI z-Score
- Körpergewicht z-Score
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Anteil des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert (FEV<sub>1</sub>%)
- Schweißchlorid Konzentration
- Fäkale Elastase-1 Wert
- CFTR-Genotyp

### **Patientenrelevante Endpunkte:**

#### ➤ **Morbidität**

##### • **Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24**

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Standardwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (15). Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4) (18). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zur Kombinationstherapie aus Lumacaftor und Ivacaftor in der Indikation zystische Fibrose FEV<sub>1</sub>% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (19).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des FEV<sub>1</sub>% zu Woche 24.

Operationalisierung: Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) erfolgte bei Kindern ab 3 Jahren zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 8, 16 und 24 gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.

Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten

- der die Anwendung seines kurzwirksamen  $\beta$ -Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.

Sämtliche spirometrische Untersuchungen sollten jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden.

Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte mittels tabellierter Normwerte die von der Global Lung Initiative ermittelt wurden und unter folgendem Link abrufbar sind:

<http://www.lungfunction.org/files/lookuptables7April2013.xls>.

Das Verhältnis des FEV<sub>1</sub> zu diesem normalisierten Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet.

- **Veränderung des BMI z-Score und des Körpergewicht z-Score zu Woche 24**

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 den aktuellen Richtlinien der EMA (15). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist. Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV<sub>1</sub>% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV<sub>1</sub>% (20). Dieselbe Aussage gilt für den Körpergewicht z-Score als Prädiktor für Mortalität (21) (vgl. Abschnitt 4.5.4). Von daher ist die Patientenrelevanz beider z-Scores als nachgewiesen zu betrachten und von ungefähr gleichem Stellenwert wie die des FEV<sub>1</sub>% einzustufen. Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA

Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (19), zudem wurde der BMI in früheren Bewertungen zu Ivacaftor als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet (10, 11).

Operationalisierung: Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Der *Body Mass Index* wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Die z-Scores für BMI und Körpergewicht sind geschlechts- und altersadjustiert und werden für Kinder und Jugendliche gemäß der *Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des National Center for Health Statistics (NCHS)* berechnet:

[http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm).

Die jeweiligen z-Scores der individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (22).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt jeweils anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des BMI z-Score bzw. des Körpergewicht z-Score zu Woche 24.

#### • **Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24**

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d.h. der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (23). 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 (24). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung: Zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 8, 16 und 24 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct<sup>®</sup>, Wescor Inc., Logan, UT, USA). 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 Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24.

- **Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24**

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegendes Begleitsymptom der CF gilt. Der Laborwert ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die diesbezügliche Prognose und die Behandlung von CF-Patienten (25).

Operationalisierung: Zu Studienbeginn sowie zu Woche 8, 16 und 24 erfolgte die Sammlung von Stuhlproben zu Bestimmung der fäkalen Elastase-1. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der fäkalen Elastase-1 Werte zu Woche 24.

- **Inzidenz und Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, darunter:**

- Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt innerhalb von 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt innerhalb von 24 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende oder Verschlechterungen von Beschwerden und Symptomen, die häufig aggressiver

Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Tod (18, 26-29). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen das FEV<sub>1</sub> der CF-Patienten insgesamt schneller ab (18). Für Patienten mit COPD gelten analoge Zusammenhänge (30). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden (18, 26). Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien bereits als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier Methoden der pulmonalen Therapie bei CF (31, 32). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (19).

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 zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:
  - Abfall des FEV<sub>1</sub>% um  $\geq 10$  % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)
  - Sauerstoffsättigung  $< 90$  % in geschlossenen Räumen oder  $\geq 5$  % Abfall gegenüber Baseline
  - Neues Lobärinfiltrat oder Lobäratektase auf dem Röntgenbild
  - Hämoptysis
  - Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mind. 3 Tage)
  - Neue oder verstärkte Adventitialgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mind. 3 Tage)
  - Gewichtsverlust um  $\geq 5$  % 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)

➤ **Mortalität**

• **Mortalität**

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen während der Studienteilnahme wird pro Dosis-Stratum dargestellt.

Des Weiteren kommt im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung der Veränderung der Lungenfunktion sowie des Körpergewicht z-Scores zusätzlich zu ihrem jeweiligen Beitrag als Parameter für Morbidität auch die Rolle als Surrogat für die Mortalität zu (siehe Abschnitt 4.5.4).

➤ **Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit:**

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ( $\geq 15\%$  in einem Dosierungsstratum) über 24 Wochen

Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden im Rahmen der Studienauswertung gemäß MedDRA, Version 15.1, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 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

Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht zu den SUE gezählt, da

sie separat im Endpunkt „Mortalität“ berichtet werden (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).

Als häufige unerwünschte Ereignisse werden diejenigen PT berichtet, deren Häufigkeit in mindestens einem Dosierungsstratum  $\geq 15\%$  beträgt.

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind.

### Dargestellte Effektschätzer

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt sowie ggf. Ereignisraten pro Zeitintervall. Kontinuierliche Endpunkte werden anhand der (deskriptiven) mittleren Änderungen (inklusive Standardabweichung) zwischen Studienbeginn und –ende berichtet. *Time-to-Event* Endpunkte werden mittels der Raten ereignisfreier Patienten pro Zeitintervall dargestellt.

Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei Strata, die durch die unterschiedlichen Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels definiert sind. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt schließlich pro Stratum (d.h. pro Dosis) sowie gepoolt für beide Dosis-Strata (d.h. für die Gesamtstudie).

#### 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<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet<sup>5</sup> 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 des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

*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.*

Die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien; der komplette Studienbericht ist in Modul 5 enthalten und einsehbar.

Wegen des Charakters der verfügbaren Evidenz (nicht-vergleichende Studie) sowie der geringen Patientenanzahl dieser Studie in der pädiatrischen Zielpopulation (34 Kleinkinder ab 2 Jahren mit CF) wurden über im Studienbericht dargestellte Analysen hinausgehende Sensitivitätsanalysen als nicht zielführend eingeschätzt. Die Operationalisierungen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sind die in den klinischen Studien im Indikationsgebiet üblichen, die im Rahmen vorhergegangener früher Nutzenbewertungen bereits mehrfach vom G-BA bewertet wurden. Deshalb 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.

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 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.*

Für die folgenden Studienendpunkte werden Subgruppenanalysen, die im Studienbericht enthalten sind, dargestellt:

- Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24
- Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24
- Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen ( $\geq 15\%$  der Patienten der Gesamtstudienpopulation für Geschlecht und Region bzw.  $\geq 20\%$  der Patienten der Gesamtstudienpopulation für Alter und FEV<sub>1</sub>%)

Hierfür wurden im Rahmen der Studiendurchführung die folgenden Subgruppen analysiert:

- Alter (2 Jahre / 3 Jahre / > 3 Jahre)
- FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 70 % /  $\geq 70\%$  bis  $\leq 90\%$  / > 90 %)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Europa)

Diese Subgruppenanalysen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Auch die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „Alter“ und „FEV<sub>1</sub>% bei Baseline“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. „FEV<sub>1</sub>% bei Baseline“ beschreibt den Schweregrad der Erkrankung bezüglich der Lungenfunktionseinschränkung.

Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren wird aus medizinischen und statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> 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.

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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)

#### 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Zum Stand 06.10.2015 sind dem pharmazeutischen Unternehmer keinerlei RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

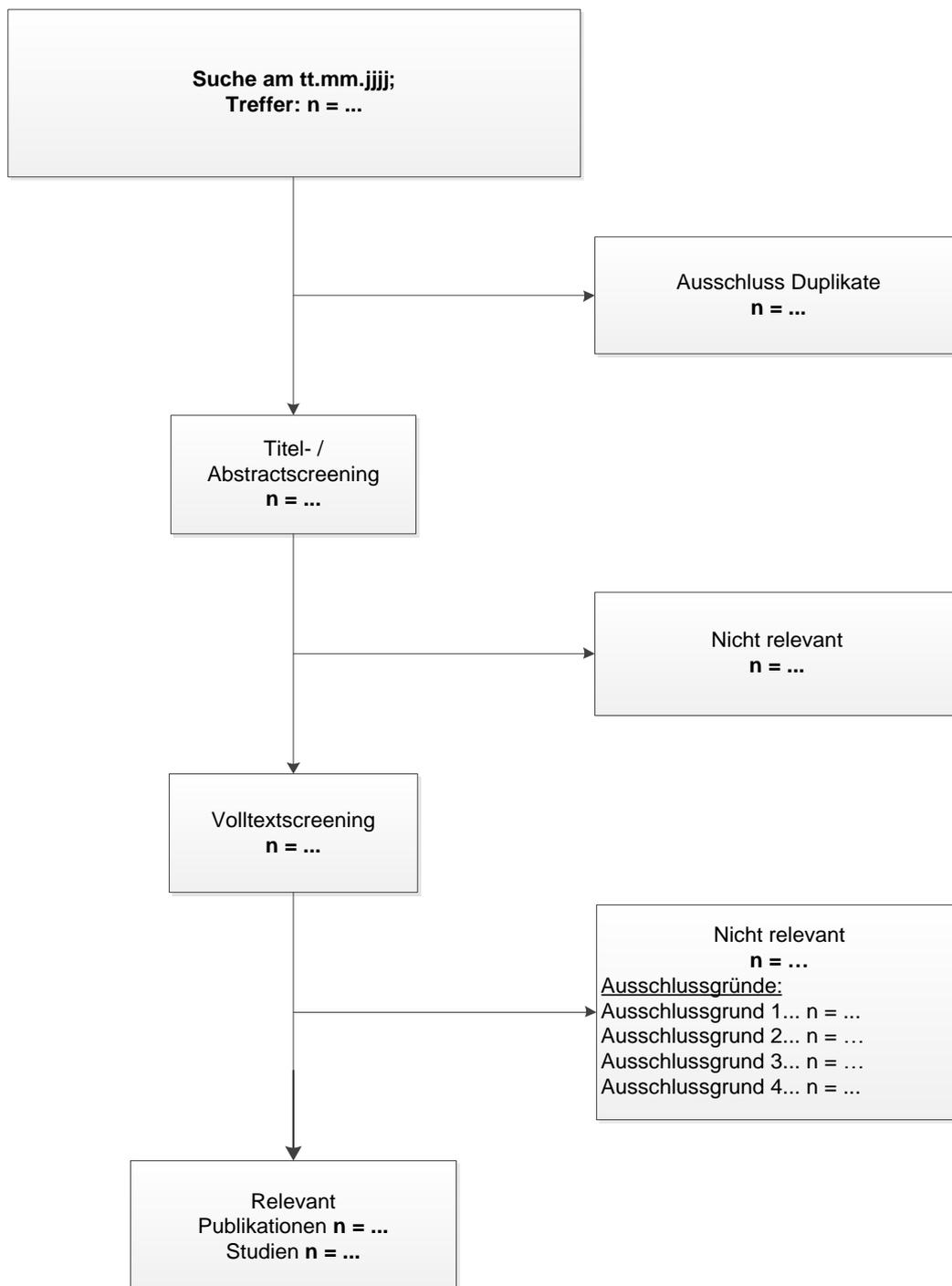
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*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.



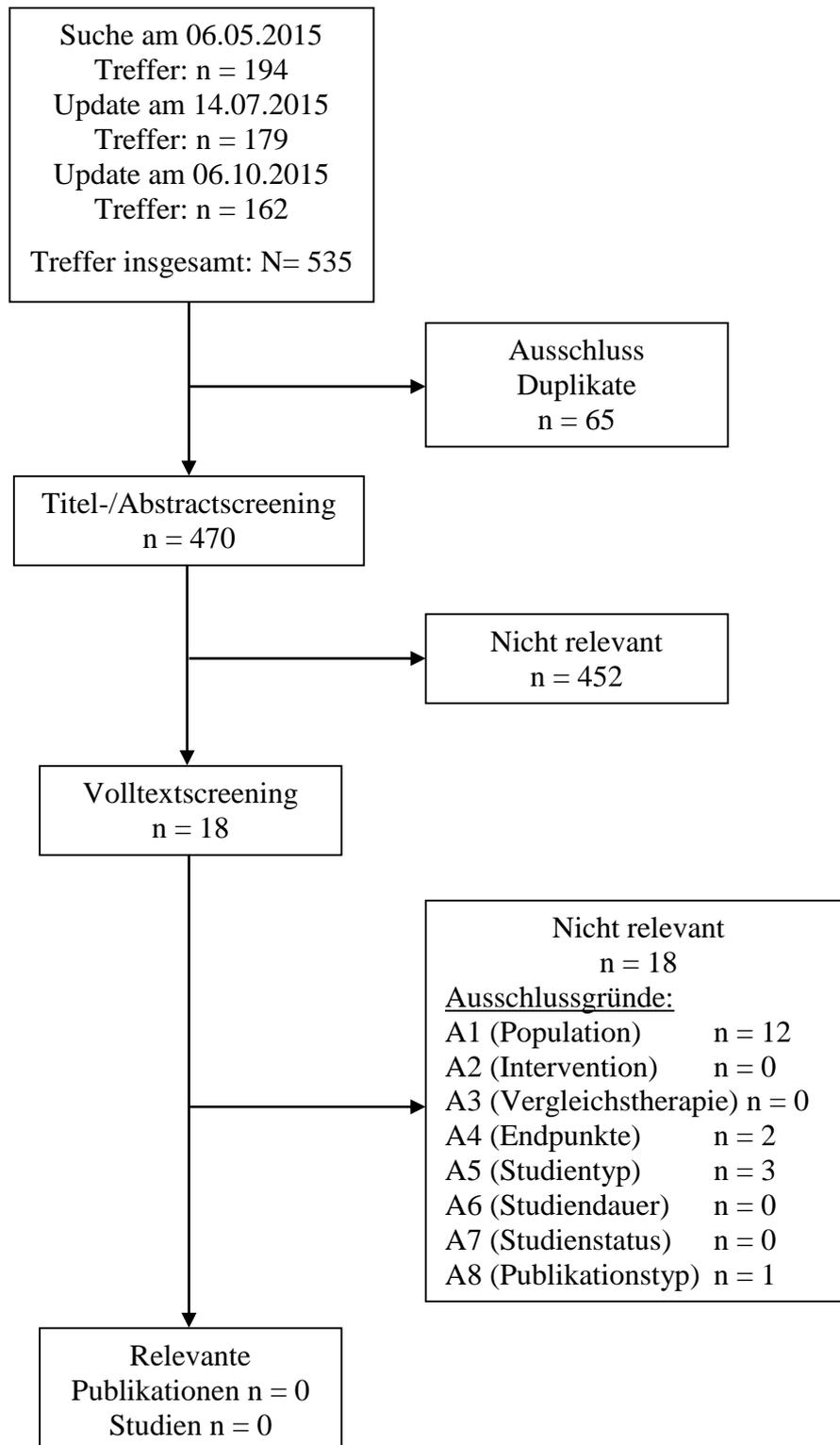


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

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 in den Studienregistern wurde am 06.05.2015 durchgeführt, ein Update der Recherche erfolgte am 14.07.2015 und am 06.10.2015.

#### 4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<p>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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>		
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.*

Nicht relevant.

#### 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 4-12: 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			
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht relevant.

#### 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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

- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

*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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

*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 4-16: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

Nicht relevant.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

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

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

Nicht relevant.

**4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Es wurden keine Ergebnisse aus RCT dargestellt, da keine RCT im Indikationsgebiet vorliegen.

## 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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich recherchiert.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 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 4-17: 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 3 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 4-18: 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 4-19: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-21: 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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*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 4.3.1.3.2.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde nicht explizit nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-24: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht relevant.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Dosisstrata
VX11-770-108	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen (Part B)	Ivacaftor 50 mg oral q12h, Ivacaftor 75 mg oral q12h
VX11-770-109	nein	ja	laufend	88 Wochen	Ivacaftor 50 mg oral q12h, Ivacaftor 75 mg oral q12h, Ivacaftor 150 mg oral q12h

Abkürzung: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

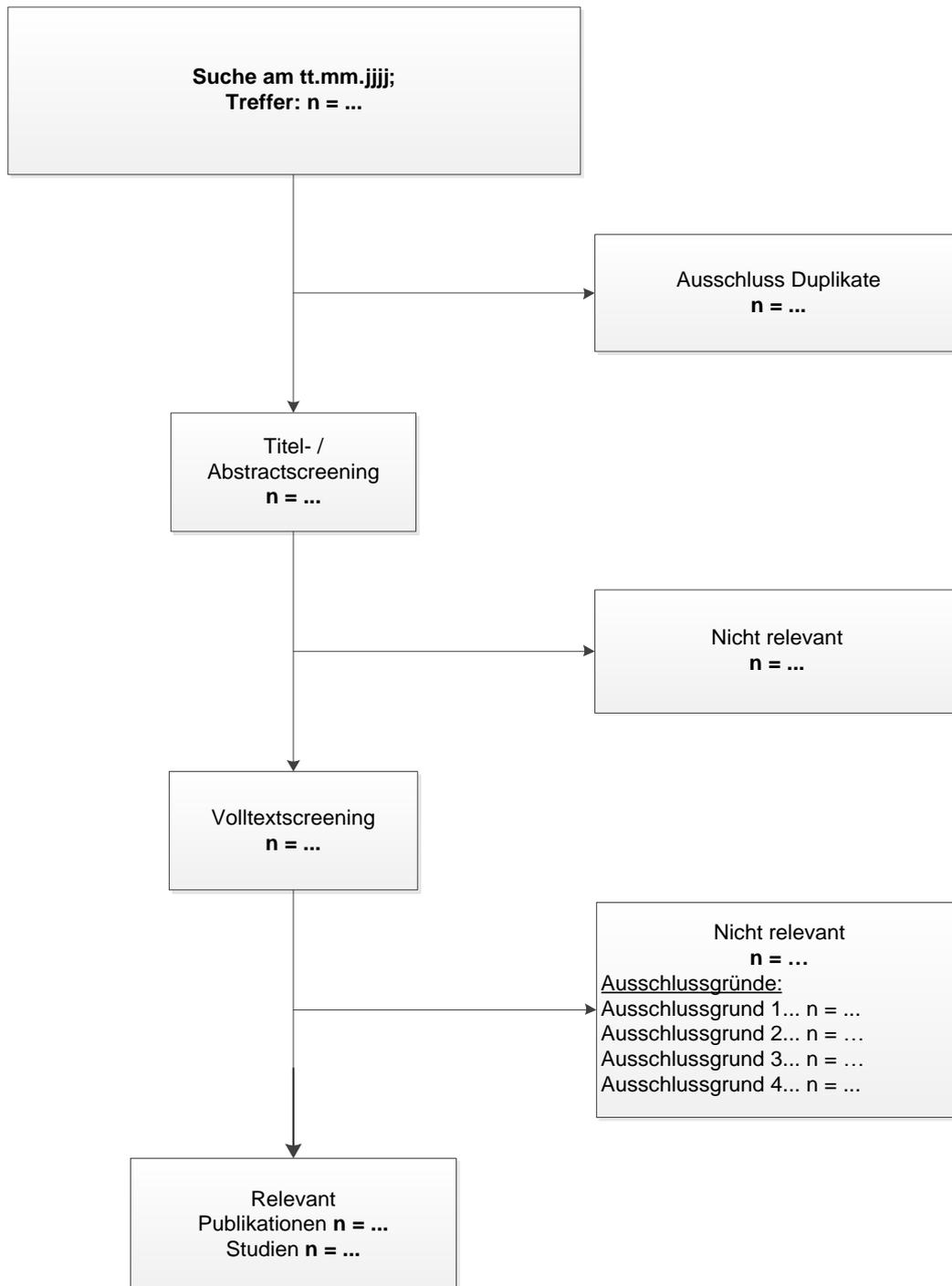
Obige Tabelle bildet den Status zum 06.10.2015 ab.

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

Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
VX11-770-109	Laufende Studie

### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen



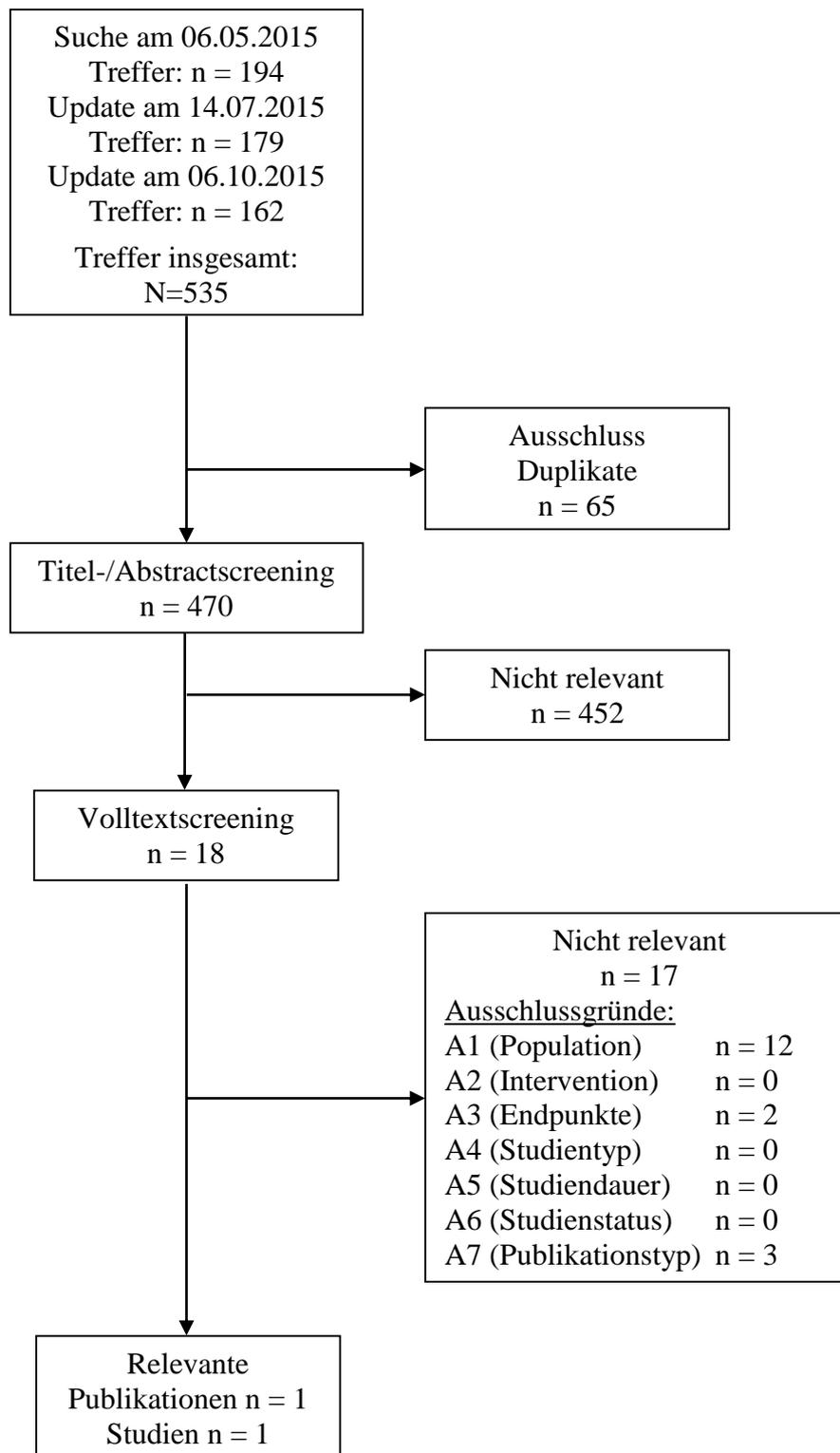


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern– weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
VX11-770-108	<b>ClinicalTrials.gov:</b> [NCT01705145 (33)] <b>EU-CTR:</b> [ID: 2012-000204-15 (34)] <b>WHO:</b> [NCT01705145 (35)]	ja	ja	abgeschlossen
VX11-770-109	<b>ClinicalTrials.gov:</b> [NCT01946412 (36)] <b>EU-CTR:</b> [ID: 2012-000386-20 (37)] <b>WHO:</b> [NCT01946412 (38); EUCTR2012-000386-20 (39)]	Ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche in den Studienregistern wurde am 06.05.2015 durchgeführt, ein Update der Recherche erfolgte am 14.07.2015 und am 06.10.2015.

**4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-28: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
VX11-770-108	ja	ja	nein	ja (40)	ja (33-35)	ja (41)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

**4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen - weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX11-770-108	Phase 3, einarmig, offen, 2-phasige Studiendurchführung (Part A und B)	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren	<p><b>Part A<sup>a</sup>:</b> Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht &lt; 14 kg) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) (n= 9)</p> <p><b>Part B:</b> Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht &lt; 14 kg) (n=10) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) (n=24) (Part B insgesamt: n= 34)</p>	<p><b>Part A<sup>a</sup>:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Follow-Up: ca. 13 Wochen</p> <p><b>Part B:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen</p>	15 Zentren in USA (n=11), UK (n=3), Kanada (n=1)  01/2013 – 03/2014	<p><b>Part A<sup>a</sup>:</b> Pharmakokinetik, Laborwerte, unerwünschte Ereignisse</p> <p><b>Part B:</b> unerwünschte Ereignisse; Schweißchlorid, Gewicht, BMI, z-Scores (zu Gewicht, BMI), Exazerbationen, Spirometrie, Laborwerte (fäkale Elastase-1)</p>

Quelle: Studienbericht der Studie VX11-770-108

Abkürzung: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden

<sup>a</sup> Part A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher in diesem Nutzendossiers nicht weiter dargestellt.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Part B	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VX11-770-108	Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg)	Behandlungsdauer: 24 Wochen unter Beibehaltung der Vortherapie

Abkürzung: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX11-770-108 (Part B)	IVA 50 mg N=10	IVA 75 mg N=24	Total N=34
Geschlecht, n (%)			
männlich	6 (60,0)	22 (91,7)	28 (82,4)
weiblich	4 (40,0)	2 (8,3)	6 (17,6)
Alter [Jahre], n (%)			
2	7 (70,0)	2 (8,3)	9 (26,5)
3	3 (30,0)	8 (33,3)	11 (32,4)
4-5	0 (0,0)	14 (58,3)	14 (41,2)
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	15,8 ± 0,7	16,1 ± 1,1	16,0 ± 1,0
BMI z-Score, Mittelwert ± SD	-0,2 ± 0,6	0,3 ± 0,8	0,1 ± 0,8
Körpergewicht, Mittelwert ± SD [kg]	12,5 ± 1,00	16,8 ± 1,80	15,5 ± 2,55
Körpergewicht z-Score, Mittelwert ± SD	-0,9 ± 0,4	0,1 ± 0,8	-0,2 ± 0,8
Abstammung, n (%)			
kaukasisch	10 (100,0)	24 (100,0)	34 (100,0)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)			
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
andere	9 (90,0)	24 (100,0)	33 (97,1)
Region, n (%)			
Nordamerika	9 (90,0)	17 (70,8)	26 (76,5)
Europa	1 (10,0)	7 (29,2)	8 (23,5)
FEV <sub>1</sub> %, Mittelwert ± SD [%]	91,6 ± 11,5	87,0 ± 17,8	87,7 ± 16,8

FEV <sub>1</sub> %, n (%)			
< 70 %	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (5,9)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	1 (10,0)	8 (33,3)	9 (26,5)
> 90 %	2 (20,0)	7 (29,2)	9 (26,5)
Unbekannt / nicht gemessen	7 (70,0)	7 (29,2)	14 (41,2)
Schweißchlorid, Mittelwert ± SD [mmol/L]	93,1 ± 15,0	99,6 ± 13,6	97,9 ± 14,0
Fäkale Elastase-1 [µg/g], n (%)			
<200	5 (50,0)	21 (87,5)	26 (76,5)
≥200	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
unbekannt	5 (50,0)	2 (8,3)	7 (20,6)
Genotyp, n (%)			
G551D/DELF508	7 (70,0)	19 (79,2)	26 (76,5)
G551D/1471DELA	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
G551D/1717-1G>A	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
G551D/3905INST	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
G551D/394DELTT	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
G551D/G551D	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
G551D/R117H	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
S549N/DELF508	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)
S549N/R553X	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,9)

Quelle: Tabelle 10-5 im Studienbericht der Studie VX11-770-108

Abkürzung: IVA = Ivacaftor, SD = Standardabweichung

Die Angaben in Tabelle 4-31 beziehen sich auf das *Safety Set* des Studienteils B. Alle patientenrelevanten Endpunkte werden ebenfalls für das *Safety Set* dargestellt. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, ist für die Studie das *Full Analysis Set* und das *Safety Set* identisch.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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 (Studienteil B) um eine einarmige Studie mit 24 Wochen Behandlungsdauer. Das Ziel der Studie besteht in der Beschreibung der Behandlungseffekte für Kinder von 2 bis 5 Jahren mit CF, die eine Gating-Mutation im CFTR-Gen haben. Alle Kinder sind Kaukasier und trotz eines höheren Anteils von Studienpatienten aus Nordamerika gibt es keine Aspekte, die gegen eine sehr gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
VX11-770-108	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline und dem Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase für die Studienpopulation prinzipiell nicht verzerrt ist. Das hohe Verzerrungspotenzial besteht für den Vergleich gegen eine Vergleichstherapie, was aber in der Studie nicht untersucht werden konnte. Wirksamkeitsnachweise von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei CF-Patienten ab 6 Jahren mit Gating-Mutationen im CFTR-Gen liegen bereits vor (10, 11). Das Zielkriterium dieser Studie war es vor diesem Hintergrund, die Sicherheit und Verträglichkeit der dem Körpergewicht angepassten Ivacaftor-Dosierung als Granulat bei Kindern ab 2 Jahren zu untersuchen und zu zeigen, dass über 24 Wochen Behandlung die bereits bekannten Behandlungseffekte auch bei diesen Kleinkindern sichtbar werden. Für diese Beurteilung sind die im Folgenden dargestellten Behandlungseffekte also nicht per se mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet.

Es wird nichts desto trotz auch für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene im Folgenden der Standpunkt des Vergleichs gegen eine Vergleichstherapie angenommen, auch wenn für die einzelnen Endpunkte analog wie auf Studienebene gilt, dass sie bezüglich des Studienziels und der Beschreibung der Vorher-Nachher-Änderungen prinzipiell nicht hochverzerrt sind.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b>	<b>untersucht in Studie VX11-770-108 Part B</b>
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24	ja
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	ja
Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24	ja
Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24	ja
Mortalität über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ( $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen	ja

Für alle (in Tabelle 4-33 aufgeführte) Endpunkte werden die Ergebnisse des Studienteils B (Part B) über 24 Wochen Behandlungsdauer berichtet; dies wird im Folgenden nicht immer erneut erwähnt.

#### 4.3.2.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 – 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 4-34: Operationalisierung von „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) erfolgte zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 8, 16 und 24 gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <p>Sämtliche spirometrische Untersuchungen sollten jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden.</p> <p>Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte mittels tabellierter Normwerte, die von der <i>Global Lung Initiative</i> ermittelt wurden und unter folgendem Link abrufbar sind:</p> <p><a href="http://www.lungfunction.org/files/lookuptables7April2013.xls">http://www.lungfunction.org/files/lookuptables7April2013.xls</a></p> <p>Das Verhältnis des FEV<sub>1</sub> zu diesem Normwert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 24 dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i>.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [%]
VX11-770-108	IVA 50 mg	3	91,60±11,55	6	79,99±24,34	3	-12,46±30,12 [-87,27;62,35], p=0,548
	IVA 75 mg	17	87,05±17,79	18	90,34±21,99	17	4,30±14,78 [-3,30;11,90], p=0,248
	total	20	87,73±16,83	24	87,75±22,52	20	1,79±17,81 [-6,55;10,12], p=0,659
Quelle: Tab. 14.2.3.4b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall							

Die mittlere Änderung des FEV<sub>1</sub>% über die 24 Wochen Behandlungsdauer ist mit insgesamt knapp 2 Prozentpunkten nicht statistisch signifikant (p = 0,66). Ebenfalls sind die Änderungen in den beiden Dosis-Strata nicht statistisch signifikant. Auch in dem Stratum der Kinder unter 14 kg Körpergewicht kann man bei der kleinen Stichprobengröße und bei fehlender Signifikanz keinesfalls eine Verschlechterung annehmen. Es muss dabei auch berücksichtigt werden, dass spirometrische Parameter - wie FEV<sub>1</sub> - bei Kindern im Altersbereich von 2 bis 5 Jahren fehleranfällig und nicht sehr gut reproduzierbar sind (42-44). Spirometrie ist generell abhängig von der Mitarbeit des Patienten, was bei kleinen Kindern ein wesentliches zusätzliches Problem darstellt.

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: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – 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 4-36: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der <i>Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation</i> des <i>National Center for Health Statistics (NCHS)</i> berechnet:</p> <p><a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</a>.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (22).</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des BMI z-Score von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Des Weiteren werden zur besseren Interpretation zusätzlich für den BMI die Werte zu Baseline und zu Woche 24 sowie die mittleren Änderungen aufgeführt. Die Interpretation erfolgt jedoch primär anhand des z-Scores.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i>.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score und des BMI zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert
<b>BMI z-Score</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	-0,23±0,57	9	0,19±0,48	9	0,46±0,46 [0,11;0,81], p=0,017
	IVA 75 mg	24	0,28±0,84	23	0,63±0,75	23	0,34±0,42 [0,16;0,52], p<0,001
	total	34	0,13±0,80	32	0,51±0,71	32	0,37±0,42 [0,22;0,52], p<0,0001
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	15,79±0,67	9	16,07±0,55	9	0,33±0,54 [-0,08;0,75], p=0,102
	IVA 75 mg	24	16,06±1,15	23	16,40±1,10	23	0,31±0,55 [0,08;0,55], p=0,012
	total	34	15,98±1,03	32	16,30±0,98	32	0,32±0,54 [0,13;0,51], p=0,002
Quelle: Tab. 14.2.2.7b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall							

Die mittlere Änderung des BMI z-Score über die 24 Wochen Behandlung zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung sowohl im Gesamtkollektiv (p<0,0001) als auch in beiden Dosis-Strata. Dies bedeutet, dass alle Studienpatienten bezüglich des BMI eine Verbesserung in Hinblick auf den altersbezogenen Normwert des BMI erreichen. Dies bedeutet insgesamt eine bessere Prognose sowohl in Bezug auf die körperliche Entwicklung (Statur) der Kinder als auch in Bezug auf die Lungenfunktion.

#### 4.3.2.3.3 Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 – 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 4-38: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt.</p> <p>Der Körpergewicht z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der <i>Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation</i> des <i>National Center for Health Statistics (NCHS)</i> berechnet:</p> <p><a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</a>.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (22).</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des Körpergewicht z-Score von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Des Weiteren werden zur besseren Interpretation zusätzlich für das Körpergewicht die Werte zu Baseline und zu Woche 24 sowie die mittleren Änderungen aufgeführt. Die Interpretation erfolgt jedoch primär anhand des z-Scores.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i>.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score und des Körpergewichts zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert
<b>Körpergewicht z-Score</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	-0,86±0,39	9	-0,65±0,48	9	0,18±0,32 [-0,06;0,43], p=0,119
	IVA 75 mg	24	0,13±0,78	24	0,34±0,77	24	0,21±0,23 [0,11;0,31], p<0,001
	total	34	-0,16±0,82	33	0,07±0,83	33	0,20±0,25 [0,11;0,29], p<0,0001
<b>Körpergewicht [kg]</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	12,50±1,00	9	13,51±1,04	9	1,00±0,42 [0,68;1,32], p<0,0001
	IVA 75 mg	24	16,80±1,80	24	18,30±1,97	24	1,50±0,55 [1,27;1,73], p<0,0001
	total	34	15,54±2,55	33	16,99±2,79	33	1,36±0,56 [1,16;1,56], p<0,0001
Quelle: Tab. 14.2.2.7b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall							

Die Änderung des Körpergewicht z-Scores über die 24 Wochen Behandlung zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung sowohl im Gesamtkollektiv (p<0,0001) als auch Stratum der höheren Dosis (Patienten ≥ 14 kg Körpergewicht). Bei der kleinen Gruppe der Patienten der Kinder mit < 14 kg Körpergewicht erreicht die Verbesserung keine statistische Signifikanz. Dies bedeutet, analog zu den zuvor dargestellten Ergebnissen zu BMI z-Scores, dass alle Studienpatienten bezüglich des Körpergewichts eine Verbesserung in Hinblick auf den altersbezogenen Normwert des Körpergewichts erreichen. Damit haben die mit Ivacaftor behandelten Patienten insgesamt eine bessere Prognose sowohl in Bezug auf die körperliche Entwicklung (Statur) als auch in Bezug auf die Lungenfunktion.

#### 4.3.2.3.3.4 Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbation(en) innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbation(en) innerhalb von 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert (Definition 1): Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i.v.) und das Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abfall des FEV<sub>1</sub>% um <math>\geq 10</math> % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)</li> <li>2. Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5</math> % Abfall gegenüber Baseline</li> <li>3. Neues Lobärinfiltrat oder – atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>4. Hämoptysis</li> <li>5. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mind. 3 Tage)</li> <li>6. Neue oder verstärkte Adventitialgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mind. 3 Tage)</li> <li>7. Gewichtsverlust um <math>\geq 5</math> % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>8. Vermehrter Husten (für mind. 3 Tage)</li> <li>9. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mind. 3 Tage)</li> <li>10. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mind. 3 Tage)</li> </ol> <p>Die Ergebnisse nach Definition 1 sind hier im Nutzendossier dargestellt.</p> <p>Eine alternative Definition der Exazerbation (Definition 2) war laut Studienprotokoll gegeben durch das Vorhandensein mind. eines der obigen Kriterien 1) bis 4) oder mind. zwei der obigen Kriterien 5) bis 10). Die Ergebnisse dieser „strengeren“ Definition sind hier nicht dargestellt, jedoch im Studienbericht enthalten.</p> <p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Raten der Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. einer pulmonalen Exazerbation</li> <li>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt</li> <li>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe</li> </ul> <p>dargestellt sowie die jeweiligen Ereignisraten (standardisiert auf das Zeitintervall von 24 Wochen).</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i>.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbation(en) innerhalb von 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	N	Studiendauer [in Tagen]	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	Anzahl Ereignisse N (Ereignisrate pro 24 Wochen)
<b>jedwede pulmonale Exazerbation</b>					
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	1.564	2 (20,0%)	5 (0,54)
	IVA 75 mg	24	4.067	13 (54,2%)	30 (1,24)
	total	34	5.631	15 (44,1%)	35 (1,04)
<b>pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung</b>					
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	1.564	1 (10,0%)	2 (0,21)
	IVA 75 mg	24	4.067	1 (4,2%)	2 (0,08)
	total	34	5.631	2 (5,9%)	4 (0,12)
<b>pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe</b>					
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	1.564	1 (10,0%)	3 (0,32)
	IVA 75 mg	24	4.067	1 (4,2%)	2 (0,08)
	total	34	5.631	2 (5,9%)	5 (0,15)
Quelle: Tab. 14.2.4.1b im Studienbericht					
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, i.v.=intravenös					

Insgesamt trat auch unter Behandlung mit Ivacaftor über 24 Wochen bei 44 % aller Kinder mindestens eine Exazerbation (nach Definition 1) auf. Dies weist auch nochmals auf die Schwere der Betroffenheit bei CF bereits in diesen ersten Lebensjahren hin. Vergleichsdaten zu Kindern mit CF und Gating-Mutationen im CFTR-Gen liegen für diese Altersgruppe nicht vor, so dass eine Vergleichsmöglichkeit fehlt, wie die Exazerbationshäufigkeit unter

Behandlung mit Best Supportive Care (BSC) ausfallen würde. Deutlich geringer (mit ca. 6 % aller Studienteilnehmer) fallen die Anteile der Kinder mit mindestens einer krankenhauseinweisungspflichtigen Exazerbation bzw. einer Exazerbation, die mit i.v.-Antibiotika behandelt werden müssen, aus. Diese Ereigniskategorien beschreiben jedoch auch deutlich schwerere Ereignisse, wobei sich aber zeigt, dass die Patienten, die davon überhaupt betroffen sind, innerhalb von 24 Wochen sogar mehr als einmal eine solche Exazerbation erlitten.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Ereignisse stark von der Verwendung der jeweiligen Definition einer Exazerbation abhängen. Laut der „strengerer“ Definition (Definition 2 siehe Operationalisierung oben) hatten insgesamt nur fünf Patienten mind. eine Exazerbation, keine davon machte eine Hospitalisierung oder eine i.v. Behandlung mit Antibiotika notwendig.

#### 4.3.2.3.5 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert:</p> <p>Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i.v.) und das Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall des FEV<sub>1</sub>% um <math>\geq 10\%</math> vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)</li> <li>• Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90\%</math> in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5\%</math> Abfall gegenüber Baseline</li> <li>• Neues Lobärinfiltrat oder – atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>• Hämoptysis</li> <li>• Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mind. 3 Tage)</li> <li>• Neue oder verstärkte Adventitialgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mind. 3 Tage)</li> <li>• Gewichtsverlust um <math>\geq 5\%</math> vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>• Vermehrter Husten (für mind. 3 Tage)</li> <li>• Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mind. 3 Tage)</li> <li>• Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mind. 3 Tage)</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Raten der Patienten ohne Ereignis pro Zeitintervall (0-5 Tage, 16-56 Tage, 57-112 Tage, 113-168 Tage) mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. einer pulmonalen Exazerbation</li> <li>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt</li> <li>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe</li> </ul> <p>dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i>.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Zeitintervall	Anzahl Patienten mit Ereignis N	Anzahl zensierter Patienten N	Anteil Patienten ohne Ereignis % [95%-KI]
<b>jedwede pulmonale Exazerbation</b>					
VX11-770-108	IVA 50 mg (n=10)	Tag 0 bis 15	1	0	0,900 [0,473;0,985]
		Tag 16 bis 56	0	1	0,900 [0,473;0,985]
		Tag 57 bis 112	1	0	0,788 [0,381;0,943]
		Tag 113 bis 168	0	2	0,788 [0,381;0,943]
VX11-770-108	IVA 75 mg (n=24)	Tag 0 bis 15	0	0	1,000 [k.A.]
		Tag 16 bis 56	5	0	0,792 [0,570;0,908]
		Tag 57 bis 112	6	0	0,542 [0,327;0,714]
VX11-770-108	Total (n=34)	Tag 113 bis 168	2	3	0,447 [0,243;0,633]
		Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]
		Tag 16 bis 56	5	1	0,821 [0,645;0,915]
VX11-770-108	Total (n=34)	Tag 57 bis 112	7	0	0,608 [0,423;0,751]
		Tag 113 bis 168	2	5	0,539 [0,354;0,692]
		Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]
<b>pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung</b>					
VX11-770-108	IVA 50 mg (n=10)	Tag 0 bis 15	1	0	0,900 [0,473;0,985]
		Tag 16 bis 56	0	1	0,900 [0,473;0,985]
		Tag 57 bis 112	0	0	0,900 [0,473;0,985]
		Tag 113 bis 168	0	2	0,900 [0,473;0,985]
VX11-770-108	IVA 75 mg (n=24)	Tag 0 bis 15	0	0	1,000 [k.A.]
		Tag 16 bis 56	0	0	1,000 [k.A.]
		Tag 57 bis 112	1	0	0,958 [0,739;0,994]
VX11-770-108	Total (n=34)	Tag 113 bis 168	0	5	0,958 [0,739;0,994]
		Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]
		Tag 16 bis 56	0	1	0,971 [0,809;0,996]
VX11-770-108	Total (n=34)	Tag 57 bis 112	1	0	0,940 [0,782;0,985]
		Tag 113 bis 168	0	7	0,940 [0,782;0,985]
		Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]
<b>pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe</b>					
VX11-770-108	IVA 50 mg (n=10)	Tag 0 bis 15	1	0	0,900 [0,473;0,985]
		Tag 16 bis 56	0	1	0,900 [0,473;0,985]
		Tag 57 bis 112	0	0	0,900 [0,473;0,985]
		Tag 113 bis 168	0	2	0,900 [0,473;0,985]
VX11-770-108	IVA 75 mg (n=24)	Tag 0 bis 15	0	0	1,000 [k.A.]
		Tag 16 bis 56	0	0	1,000 [k.A.]
		Tag 57 bis 112	1	0	0,958 [0,739;0,994]
VX11-770-108	Total (n=34)	Tag 113 bis 168	0	5	0,958 [0,739;0,994]
		Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]
		Tag 16 bis 56	0	1	0,971 [0,809;0,996]
VX11-770-108	Total (n=34)	Tag 57 bis 112	1	0	0,940 [0,782;0,985]
		Tag 113 bis 168	0	7	0,940 [0,782;0,985]
		Tag 0 bis 15	1	0	0,971 [0,809;0,996]

Quelle: Tab. 14.2.4.5b im Studienbericht

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, k.A. = keine Angabe

Zur zeitlichen Verteilung der Exazerbationen lässt sich bei der kleinen Stichprobe relativ wenig erkennen. Es zeigt sich, dass die aufgetretenen Exazerbationen nicht alle unmittelbar am Studienanfang auftraten, sondern dass sie relativ gleichverteilt über die beschriebenen Beobachtungsintervalle auftraten. Insgesamt fehlt zu einer weitergehenden Interpretation des Behandlungseffektes durch Ivacaftor hier jedoch eine Vergleichsgruppe.

#### 4.3.2.3.3.6 Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 – 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 4-44: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 8, 16 und 24 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor Inc., Logan, UT, USA). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline zu Woche 24 dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des <i>Safety Set</i> mit validen Meßwerten der Schweißchlorid-Konzentration.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set* (nur Patienten mit validen Messwerten)

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [95%-KI], p-Wert [mmol/l]
VX11-770-108	IVA 50 mg	8	93,13±15,04	8	47,81±23,31	7	-47,07±24,26 [-69,50;-24,64], p=0,002
	IVA 75 mg	22	99,61±13,55	20	55,23±23,85	18	-46,78±27,58 [-60,50;-33,06], p<0,0001
	total	30	97,88±14,00	28	53,11±23,51	25	-46,86±26,19 [-57,67;-36,05], p<0,0001
Quelle: Tab. 14.2.1.7b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall							

Die Änderung der Konzentration des Chlorids im Schweiß zeigt sowohl in jedem der beiden Dosis-Strata als auch im Gesamtstudienkollektiv eine statistisch signifikante Verbesserung um knapp 50 mmol/l. Damit ist deutlich gezeigt, dass Ivacaftor in den beiden Dosierungen ursächlich wirkt. Dies kann mit ausreichender Sicherheit behauptet werden, da in allen RCT mit Ivacaftor unter alleiniger BSC niemals statistisch signifikante oder überhaupt numerisch auffällige Senkungen der Schweißchlorid-Konzentration bei CF-Patienten mit Gating-Mutationen im CFTR-Gen beobachtet wurden. Insofern ist dieses Ergebnis mit seinem deutlichen Effekt ein starkes Indiz für die Wirksamkeit von Ivacaftor in der Formulierung (Granulat) und Dosierung entsprechend der Indikation. Damit sind also auch bei längerer Behandlungsdauer anhaltende positive Effekte für die Patienten zu erwarten.

#### 4.3.2.3.7 Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 – 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 4-46: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Zu Studienbeginn sowie zu Woche 8, 16 und 24 erfolgte die Sammlung von Stuhlproben zu 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.</p> <p>Die fäkale Elastase-1 wird in µg/g gemessen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte von Baseline zu Woche 24 dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des <i>Safety Set</i> mit validen Meßwerten der fäkalen Elastase.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set* (nur Patienten mit validen Messwerten)

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung <sup>a</sup> zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert ± SD [µg/g]	N	Mittelwert ± SD [µg/g]	N	Mittelwert ± SD [µg/g]
VX11-770-108	IVA 50 mg	5	7,5±0,00	8	108,4±153,19	5	127,9±191,84
	IVA 75 mg	22	32,7±105,08	23	124,7±151,19	22	93,5±128,28
	total	27	28,0±94,96	31	120,5±149,30	27	99,8±138,35

Quelle: Tab. 14.2.7b im Studienbericht

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung  
<sup>a</sup> Konfidenzintervalle und p-Werte sind im Studienbericht nicht angegeben.

Der Wert der fäkalen Elastase-1 zeigt den Grad der Pankreasinsuffizienz an (je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung). Die bei Baseline gemessenen Werte deuten auf eine starke Pankreasinsuffizienz bei den Patienten mit Gating-Mutationen in der Studie hin. Da unter Behandlung mit Ivacaftor in den beiden Dosis-Strata und auch im Gesamtstudienkollektiv Verbesserungen im Mittel um die 100 µg/g erreicht wurden, spricht dies ebenfalls für die kausale Wirksamkeit von Ivacaftor in diesem Patientenkollektiv. Es ist hierbei jedoch zu beachten, dass wegen der fehlenden Vergleichsgruppe zeitliche Trends in den ersten Lebensjahren nicht vom (vermeintlichen) Behandlungseffekt unterschieden werden können. Die gezeigten sehr positiven Ergebnisse sind zwar entsprechend dem Studiencharakter mit Einschränkung zu interpretieren, aber üblicherweise kehrt einmal verlorene Pankreasfunktion nicht wieder. Somit sprechen die Ergebnisse für eine offenbare Reversibilität bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch diesen im Krankheitsverlauf frühzeitigen Einsatz, was hinsichtlich der Langzeitperspektive für die Patienten ein ganz entscheidendes Ergebnis ist.

**4.3.2.3.3.8 Mortalität über 24 Wochen – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Mortalität über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden. Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i> .

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Mortalität über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	0 (0,0%)
	IVA 75 mg	24	0 (0,0%)
	total	34	0 (0,0%)
Quelle: Tab. 14.3.1.1b im Studienbericht			
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung			

Über 24 Wochen sind keinerlei Todesfälle aufgetreten.

#### 4.3.2.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.  Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i> .

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	10 (100,0%)
	IVA 75 mg	24	23 (95,8%)
	total	34	33 (97,1%)
Quelle: Tab. 14.3.1.1b im Studienbericht			
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung			

Über 24 Wochen Behandlungsdauer trat bei fast allen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei diesen Ereignissen ist es jedoch unklar, wie die Zuordnung zur Ivacaftor-Behandlung erfolgen kann, da gleichzeitig BSC weitergeführt wird und außerdem durch die Symptome der CF selbst Ereignisse auftreten, die im Rahmen einer Studie als unerwünschte Ereignisse gemeldet werden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für ein Drittel (n=11) der Patienten vom behandelnden Arzt dokumentiert (50 mg: n=3, 75 mg: n=8). Lediglich für zwei Patienten im 50 mg Dosis-Stratum sind schwere Ereignisse („severe“) dokumentiert. Zudem wird im folgenden Abschnitt ersichtlich, dass nur wenige Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse hatten (Abschnitt 4.3.2.3.3.10).

#### 4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme</li> <li>• Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie / Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)</li> <li>• Tod</li> </ul> <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i>.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	3 (30,0%)
	IVA 75 mg	24	3 (12,5%)
	total	34	6 (17,6%)
Quelle: Tab. 14.3.1.1b im Studienbericht			
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung			

Insgesamt hatten nur ca. 18 % der Patienten im Laufe von 24 Wochen Behandlung (mindestens) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms der Studie dieser Ereignisse kann dieses Resultat nicht weiter interpretiert werden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde vom behandelnden Arzt nur für einen Patienten dokumentiert (im 50 mg Dosis-Stratum).

#### 4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, 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 4-54: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis mit anschließendem Therapieabbruch bis Woche 24 gemeldet wurde.  Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i> .

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	1 (10,0%)
	IVA 75 mg	24	0 (0,0%)
	total	34	1 (2,9%)
Quelle: Tab. 14.3.1.1b im Studienbericht			
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung			

Insgesamt hatte nur ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das zum vollständigen Therapieabbruch geführt hat. Ohne dieses Resultat hier weiter interpretieren zu können (fehlende Vergleichsgruppe in der Studie), ist dies doch eine sehr geringe Anzahl und kann auch zusätzlich zur Interpretation des Schweregrads der im vorhergehenden Abschnitt dargestellten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse herangezogen werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.10).

#### 4.3.2.3.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX11-770-108	Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des häufigsten <i>Preferred Terms</i> (PT) nach MedDRA, Version 15.1, im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Dargestellt werden diejenigen <i>Preferred Terms</i> , deren Ereignisrate in mindestens einem Dosierung-Stratum 15% oder mehr beträgt.  Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i> .

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4.3.2.3.2.2 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.*

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
<b>Husten</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	4 (40,0%)
	IVA 75 mg	24	15 (62,5%)
	total	34	19 (55,9%)
<b>Nasale Verstopfung</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	4 (40,0%)
	IVA 75 mg	24	5 (20,8%)
	total	34	9 (26,5%)
<b>Rhinorrhoe</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	2 (20,0%)
	IVA 75 mg	24	5 (20,8%)
	total	34	7 (20,6%)
<b>Infektion der oberen Atemwege</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	1 (10,0%)
	IVA 75 mg	24	7 (29,2%)
	total	34	8 (23,5%)
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	1 (10,0%)
	IVA 75 mg	24	4 (16,7%)
	total	34	5 (14,7%)
<b>Krupp</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	2 (20,0%)
	IVA 75 mg	24	1 (4,2%)
	total	34	3 (8,8%)
<b>Otitis media</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	2 (20,0%)
	IVA 75 mg	24	1 (4,2%)
	total	34	3 (8,8%)

<b>Sinusitis</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	2 (20,0%)
	IVA 75 mg	24	1 (4,2%)
	total	34	3 (8,8%)
<b>Erbrechen</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	3 (30,0%)
	IVA 75 mg	24	7 (29,2%)
	total	34	10 (29,4%)
<b>Verstopfung</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	0 (0,0%)
	IVA 75 mg	24	4 (16,7%)
	total	34	4 (11,8%)
<b>erhöhte Leberenzyme</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	2 (20,0%)
	IVA 75 mg	24	0 (0,0%)
	total	34	2 (5,9%)
<b>Hautausschlag</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	2 (20,0%)
	IVA 75 mg	24	2 (8,3%)
	total	34	4 (11,8%)
<b>Fieber</b>			
VX11-770-108	IVA 50 mg	10	4 (40,0%)
	IVA 75 mg	24	2 (8,3%)
	total	34	6 (17,6%)
Quelle: Tab. 14.3.1.2.1b im Studienbericht			
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung			

Für mehr als die Hälfte der Patienten (56 %) wurde *Husten* als unerwünschtes Ereignis berichtet, welches ein allgemein bekanntes Symptom der CF ist. Als zweithäufigstes Ereignis wurde *Erbrechen* für knapp ein Drittel der Patienten gemeldet (29 %). In der Rangliste der häufigsten unerwünschten Ereignisse folgen *nasale Verstopfung* (27 %), *Infektion der oberen Atemwege* (24 %), *Rhinorrhoe* (21 %), *Fieber* (18 %), *infektiöse pulmonale Exazerbation der CF* (15 %), *Verstopfung* und *Hautausschlag* (je 12 %), *Krupp*, *Otitis media* und *Sinusitis* (je 9 %) und *erhöhte Leberenzyme* (je 6 %).

#### 4.3.2.3.3.13 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Für die folgenden Studienendpunkte werden in diesem Abschnitt Subgruppenanalysen dargestellt:

- Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24
- Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24
- Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen ( $\geq 15\%$  der Patienten der Gesamtstudienpopulation für Geschlecht und Region bzw.  $\geq 20\%$  der Patienten der Gesamtstudienpopulation für Alter und FEV<sub>1</sub>%)

Folgende Merkmale werden zur Definition der Subgruppen verwendet:

- Alter (2 Jahre / 3 Jahre / > 3 Jahre)
- FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 70 % /  $\geq 70\%$  bis  $\leq 90\%$  / > 90 %)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Europa)

Die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien; der komplette Studienbericht ist in Modul 5 enthalten und einsehbar.

Wegen der geringen Patientenzahl in dieser pädiatrischen Zielpopulation (34 Kleinkinder ab 2 Jahren mit CF) wurden über die aufgeführten, im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen hinausgehende Subgruppenanalysen nicht angestellt. Die im Dossier dargestellten Analysen für alle patientenrelevanten Endpunkte sind ohnehin bereits sowohl bezüglich des Körpergewichts der Kleinkinder stratifiziert als auch gepoolt dargestellt.

Alle Subgruppenanalysen basieren auf dem *Safety Set*.

#### 4.3.2.3.3.13.1 Subgruppenanalysen für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen

##### Subgruppen: Alter

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Alter) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD
<b>Alter: 2 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	7	-0,41±0,55	6	0,13±0,58	6	0,61±0,40
	IVA 75 mg	2	1,32±0,24	2	1,41±0,68	2	0,09±0,92
	total	9	-0,02±0,90	8	0,45±0,81	8	0,48±0,54
<b>Alter: 3 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	3	0,17±0,42	3	0,33±0,12	3	0,16±0,48
	IVA 75 mg	8	0,74±0,65	8	1,11±0,53	8	0,37±0,44
	total	11	0,59±0,63	11	0,90±0,57	11	0,31±0,44
<b>Alter: &gt; 3 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
	IVA 75 mg	14	-0,13±0,73	13	0,21±0,63	13	0,36±0,35
	total	14	-0,13±0,73	13	0,21±0,63	13	0,36±0,35
Quelle: Tab. 14.2.2.3b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Der Wert des BMI z-Score steigt über 24 Wochen in allen Alterskategorien im Mittel an.

**Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%**Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &lt; 70 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
	IVA 75 mg	2	-0,39±0,23	2	0,37±0,28	2	0,76±0,51
	total	2	-0,39±0,23	2	0,37±0,28	2	0,76±0,51
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: ≥ 70 % bis ≤ 90 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	1	0,11±0,00	1	0,47±0,00	1	0,58±0,00
	IVA 75 mg	8	0,54±0,41	7	0,91±0,48	7	0,31±0,27
	total	9	0,47±0,44	8	0,85±0,47	8	0,34±0,27
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &gt; 90 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	2	0,32±0,49	2	0,26±0,04	2	-0,06±0,44
	IVA 75 mg	7	0,28±0,93	7	0,66±0,78	7	0,38±0,42
	total	9	0,29±0,82	9	0,57±0,69	9	0,29±0,44
Quelle: Tab. 14.2.2.2b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Der Wert des BMI z-Score steigt über 24 Wochen in allen FEV<sub>1</sub>%-Kategorien im Mittel an. Am deutlichsten ist dieser Anstieg in der Gruppe derjenigen mit niedrigem Baseline FEV<sub>1</sub>%, wobei hier die kleine Fallzahl von n=2 bei der Interpretation natürlich beachtet werden muss.

**Subgruppen: Geschlecht**Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Geschlecht) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD
<b>Geschlecht: männlich</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	6	-0,10±0,64	5	0,10±0,61	5	0,24±0,41
	IVA 75 mg	22	0,24±0,85	21	0,57±0,74	21	0,33±0,42
	total	28	0,16±0,81	26	0,48±0,73	26	0,31±0,41
<b>Geschlecht: weiblich</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	4	-0,43±0,45	4	0,31±0,29	4	0,73±0,39
	IVA 75 mg	2	0,82±0,47	2	1,23±0,93	2	0,41±0,46
	total	6	-0,01±0,76	6	0,62±0,67	6	0,63±0,40
Quelle: Tab. 14.2.2.5b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Der Wert des BMI z-Score steigt über 24 Wochen sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten im Mittel an. Etwas deutlicher fällt dieser Anstieg in der Gruppe der Mädchen aus.

**Subgruppen: Region**Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Region) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD
<b>Region: Nordamerika</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	9	-0,33±0,50	8	0,18±0,51	8	0,56±0,36
	IVA 75 mg	17	0,15±0,69	16	0,53±0,51	16	0,37±0,44
	total	26	-0,01±0,66	24	0,41±0,52	24	0,44±0,42
<b>Region: Europa</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	1	0,66±0,00	1	0,29±0,00	1	-0,37±0,00
	IVA 75 mg	7	0,60±1,12	7	0,85±1,17	7	0,25±0,38
	total	8	0,61±1,04	8	0,78±1,10	8	0,17±0,41
Quelle: Tab. 14.2.2.4b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Der Wert des BMI z-Score steigt über 24 Wochen in beiden Regionen (Nordamerika und Europa) im Mittel an. Etwas deutlicher fällt dieser Anstieg für Nordamerika aus.

#### 4.3.2.3.3.13.2 Subgruppenanalysen für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen

##### Subgruppen: Alter

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Alter) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD
<b>Alter: 2 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	7	-0,84±0,44	6	-0,52±0,44	6	0,28±0,29
	IVA 75 mg	2	1,04±0,15	2	1,15±0,50	2	0,11±0,35
	total	9	-0,42±0,91	8	-0,10±0,88	8	0,23±0,29
<b>Alter: 3 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	3	-0,92±0,31	3	-0,91±0,54	3	0,002±0,35
	IVA 75 mg	8	0,61±0,48	8	0,90±0,50	8	0,28±0,27
	total	11	0,19±0,83	11	0,40±0,97	11	0,21±0,30
<b>Alter: &gt; 3 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
	IVA 75 mg	14	-0,28±0,71	14	-0,09±0,63	14	0,18±0,20
	total	14	-0,28±0,71	14	-0,09±0,63	14	0,18±0,20
Quelle: Tab. 14.2.2.3b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Der Wert des Körpergewicht z-Score steigt über 24 Wochen in allen Alterskategorien im Mittel in ähnlichem Maße an.

**Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%**Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &lt; 70 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
	IVA 75 mg	2	-0,24±0,63	2	0,26±0,79	2	0,50±0,16
	total	2	-0,24±0,63	2	0,26±0,79	2	0,50±0,16
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: ≥ 70 % bis ≤ 90 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	1	-0,95±0,00	1	-0,59±0,00	1	0,37±0,00
	IVA 75 mg	8	0,14±0,58	8	0,32±0,65	8	0,17±0,19
	total	9	0,02±0,65	9	0,22±0,68	9	0,20±0,19
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &gt; 90 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	2	-0,90±0,44	2	-1,08±0,65	2	-0,18±0,21
	IVA 75 mg	7	-0,03±1,04	7	0,24±0,98	7	0,27±0,21
	total	9	-0,22±0,99	9	-0,05±1,06	9	0,17±0,28
Quelle: Tab. 14.2.2.2b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Der Wert des Körpergewicht z-Score steigt über 24 Wochen in allen FEV<sub>1</sub>%-Kategorien im Mittel an. Am deutlichsten ist dieser Anstieg in der Gruppe derjenigen mit niedrigem Baseline FEV<sub>1</sub>%, wobei hier die kleine Fallzahl von n=2 bei der Interpretation natürlich beachtet werden muss.

**Subgruppen: Geschlecht**Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Geschlecht) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD
<b>Geschlecht: männlich</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	6	-0,87±0,47	5	-0,70±0,63	5	0,12±0,40
	IVA 75 mg	22	0,10±0,78	22	0,30±0,76	22	0,20±0,24
	total	28	-0,11±0,83	27	0,12±0,83	27	0,19±0,27
<b>Geschlecht: weiblich</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	4	-0,84±0,31	4	-0,58±0,30	4	0,26±0,20
	IVA 75 mg	2	0,46±0,96	2	0,75±1,07	2	0,28±0,11
	total	6	-0,41±0,83	6	-0,14±0,87	6	0,27±0,16
Quelle: Tab. 14.2.2.5b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Der Wert des Körpergewicht z-Score steigt über 24 Wochen sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten im Mittel an. Etwas deutlicher fällt dieser Anstieg in der Gruppe der Mädchen aus.

**Subgruppen: Region**Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24“ (Subgruppen: Region) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD
<b>Region: Nordamerika</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	9	-0,82±0,40	8	-0,54±0,37	8	0,25±0,27
	IVA 75 mg	17	-0,06±0,64	17	0,16±0,59	17	0,22±0,23
	total	26	-0,33±0,67	25	-0,06±0,62	25	0,23±0,24
<b>Region: Europa</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	1	-1,21±0,00	1	-1,54±0,00	1	-0,33±0,00
	IVA 75 mg	7	0,60±0,95	7	0,78±1,00	7	0,18±0,23
	total	8	0,37±1,09	8	0,49±1,24	8	0,12±0,28
Quelle: Tab. 14.2.2.4b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Der Wert des Körpergewicht z-Score steigt über 24 Wochen in beiden Regionen (Nordamerika und Europa) im Mittel an. Etwas deutlicher fällt dieser Anstieg für Nordamerika aus.

### 4.3.2.3.3.13.3 Subgruppenanalysen für „Morbidity: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen

#### Subgruppen: Alter

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ (Subgruppen: Alter) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]
<b>Alter: 2 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	6	88,67±14,87	5	45,80±29,54	5	-41,90±27,16
	IVA 75 mg	2	99,25±3,18	1	40,50±0,00	1	-61,00±0,00
	total	8	91,31±13,54	6	44,92±26,51	6	-45,08±25,51
<b>Alter: 3 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	2	106,50±0,71	3	51,17±11,37	2	-60,00±10,61
	IVA 75 mg	7	106,43±8,48	8	51,44±22,45	7	-59,07±24,88
	total	9	106,44±7,35	11	51,36±19,46	9	-59,28±21,88
<b>Alter: &gt; 3 Jahre</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
	IVA 75 mg	13	96,00±15,60	11	59,32±26,00	10	-36,75±27,80
	total	13	96,00±15,60	11	59,32±26,00	10	-36,75±27,80

Quelle: Tab. 14.2.1.3b im Studienbericht

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung

Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt über 24 Wochen in allen Alterskategorien im Mittel. Am deutlichsten ist dieser Abfall in der Gruppe der Dreijährigen zu beobachten.

**Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%**Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ (Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &lt; 70 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	0	-	0	-	0	-
	IVA 75 mg	2	110,00±2,12	2	36,75±21,57	2	-73,25±19,45
	total	2	110,00±2,12	2	36,75±21,57	2	-73,25±19,45
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: ≥ 70 % bis ≤ 90 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	1	107,00±0,00	1	54,50±0,00	1	-52,50±0,00
	IVA 75 mg	8	93,88±11,84	6	58,08±12,88	6	-37,08±16,58
	total	9	95,33±11,91	7	57,57±11,84	7	-39,29±16,22
<b>Baseline FEV<sub>1</sub>%: &gt; 90 %</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	1	106,00±0,00	2	49,50±15,56	1	-67,50±0,00
	IVA 75 mg	6	100,42±17,87	6	70,42±29,27	5	-37,00±37,02
	total	7	101,21±16,45	8	65,19±27,21	6	-42,08±35,37
Quelle: Tab. 14.2.1.2b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt über 24 Wochen in allen FEV<sub>1</sub>%-Kategorien im Mittel. Am deutlichsten ist dieser Abfall in der Gruppe derjenigen mit niedrigem Baseline FEV<sub>1</sub>%, wobei hier die kleine Fallzahl von n=2 bei der Interpretation natürlich beachtet werden muss.

**Subgruppen: Geschlecht**Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ (Subgruppen: Geschlecht) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]
<b>Geschlecht: männlich</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	6	95,33±11,19	5	46,50±29,26	5	-49,20±28,37
	IVA 75 mg	20	99,93±14,21	19	55,03±24,48	17	-47,35±28,32
	total	26	98,87±13,50	24	53,25±25,11	22	-47,77±27,66
<b>Geschlecht: weiblich</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	2	86,50±28,99	3	50,00±13,33	2	-41,75±15,20
	IVA 75 mg	2	96,50±0,71	1	59,00±0,00	1	-37,00±0,00
	total	4	91,50±17,71	4	52,25±11,78	3	-40,17±11,09
Quelle: Tab. 14.2.1.5b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt über 24 Wochen sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten im Mittel.

**Subgruppen: Region**Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24“ (Subgruppen: Region) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie	Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
		N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]
<b>Region: Nordamerika</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	7	91,29±15,24	7	49,14±24,84	6	-43,67±24,67
	IVA 75 mg	16	97,94±14,74	15	59,10±25,22	14	-43,46±28,91
	total	23	95,91±14,87	22	55,93±24,95	20	-43,53±27,05
<b>Region: Europa</b>							
VX11-770-108	IVA 50 mg	1	106,00±0,00	1	38,50±0,00	1	-67,50±0,00
	IVA 75 mg	6	104,08±9,32	5	43,60±15,82	4	-58,38±21,47
	total	7	104,36±8,54	6	42,75±14,30	5	-60,20±19,03
Quelle: Tab. 14.2.1.4b im Studienbericht							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung							

Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt über 24 Wochen in beiden Regionen (Nordamerika und Europa) im Mittel. Etwas deutlicher ist dieser Abfall für die Patienten aus Europa zu beobachten.

#### 4.3.2.3.3.13.4 Subgruppenergebnisse zu „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

##### Subgruppen: Alter

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ (Subgruppen: Alter) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie: VX11-770-108  Stratum: total (IVA 50 mg und IVA 75 mg)	Alter: 2 Jahre N=9		Alter: 3 Jahre N=11		Alter: > 3 Jahre N=14	
	N	%	N	%	N	%
<b>Unerwünschtes Ereignis (preferred term)</b>	N	%	N	%	N	%
Husten	3	33,3	10	90,9	6	42,9
Nasale Verstopfung	3	33,3	4	36,4	2	14,3
Rhinorrhoe	2	22,2	2	18,2	3	21,4
Erbrechen	3	33,3	5	45,5	2	14,3
Krupp	2	22,2	1	9,1	0	0,0
Otitis media	2	22,2	1	9,1	0	0,0
Infektion der oberen Atemwege	2	22,2	3	27,3	3	21,4
Hautausschlag	2	22,2	1	9,1	1	7,1
Fieber	3	33,3	2	18,2	1	7,1
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	0	0,0	4	36,4	1	7,1
Gastroenteritis	0	0,0	2	18,2	0	0,0
Rhinitis	0	0,0	2	18,2	0	0,0
positiver bakterieller Test	0	0,0	0	0,0	3	21,4
Prellung	0	0,0	2	18,2	0	0,0
Verstopfung	1	11,1	2	18,2	1	7,1
Quelle: Tab. 12-11 im Studienbericht						
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl						

In der Gruppe der Dreijährigen liegt die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse meist höher als in den beiden anderen Alterskategorien. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen sowie des einarmigen Studiendesigns können jedoch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

**Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%**

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ (Subgruppen: Baseline FEV<sub>1</sub>%) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie: VX11-770-108  Stratum: total (IVA 50 mg und IVA 75 mg)	FEV <sub>1</sub> % < 70 %		FEV <sub>1</sub> % ≥ 70 % bis ≤ 90 %		FEV <sub>1</sub> % >90 %	
	N=2		N=9		N=9	
Unerwünschtes Ereignis (preferred term)	N	%	N	%	N	%
Husten	1	50,0	6	66,7	7	77,8
Nasale Verstopfung	1	50,0	3	33,3	1	11,1
Nasale Entzündung	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Rhinorrhoe	1	50,0	1	11,1	3	33,3
Produktiver Husten	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Erbrechen	0	0,0	2	22,2	4	44,4
Verstopfung	1	50,0	1	11,1	1	11,1
Würgen	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Infektion der oberen Atemwege	0	0,0	2	22,2	2	22,2
Hautausschlag am Verabreichungsort	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Fieber	0	0,0	0	0,0	3	33,3
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	0	0,0	1	11,1	3	33,3
Rhinitis	1	50,0	1	11,1	0	0,0
Quelle: Tab. 12-13 im Studienbericht						
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl						

Es sind keine auffälligen Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen bzgl. des Baseline FEV<sub>1</sub>% zu erkennen. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen sowie des einarmigen Studiendesigns können auch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

**Subgruppen: Geschlecht**

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ (Subgruppen: Geschlecht) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie: VX11-770-108  Stratum: total (IVA 50 mg und IVA 75 mg)	männlich N=28		weiblich N=6	
	N	%	N	%
<b>Unerwünschtes Ereignis (preferred term)</b>				
Husten	17	60,7	2	33,3
Rhinorrhoe	7	25,0	0	0,0
Erbrechen	9	32,1	1	16,7
Nasale Verstopfung	4	14,3	5	83,3
Infektion der oberen Atemwege	7	25,0	1	16,7
Fieber	3	10,7	3	50,0
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	5	17,9	0	0,0
Quelle: Tab. 12-14 im Studienbericht				
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl				

Bis auf *nasale Verstopfung* und *Fieber* liegt die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse in der Subgruppe der Mädchen höher als bei den Jungen. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen sowie des einarmigen Studiendesigns können jedoch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

**Subgruppen: Region**

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ (Subgruppen: Region) - weitere Untersuchungen, *Safety Set*

Studie: VX11-770-108  Stratum: total (IVA 50 mg und IVA 75 mg)	Nordamerika N=26		Europa N=8	
	N	%	N	%
<b>Unerwünschtes Ereignis (preferred term)</b>				
Husten	13	50,0	6	75,0
Nasale Verstopfung	9	34,6	0	0,0
Rhinorrhoe	7	26,9	0	0,0
Erbrechen	7	26,9	3	37,5
Produktiver Husten	1	3,8	2	25,0
Infektion der oberen Atemwege	4	15,4	4	50,0
Hautausschlag	1	3,8	3	37,5
Fieber	6	23,1	0	0,0
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	1	3,8	4	50,0
positiver Hämophilus-Test	0	0,0	3	37,5
Quelle: Tab. 12-12 im Studienbericht				
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl				

Es sind keine auffälligen Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen bzgl. der Region zu erkennen. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen sowie des einarmigen Studiendesigns können auch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

In Tabelle 4-74 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX11-770-108 numerisch übersichtlich aufgeführt. Es sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen (Ivacaftor 50 mg bzw. 75 mg) dargestellt.

Tabelle 4-74: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Effekt <sup>a</sup>		
<b>Morbidität</b>			
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24 gegenüber Baseline	mittlere Änderung ± SD		1,79 ± 17,81
Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 gegenüber Baseline	mittlere Änderung ± SD		0,37 ± 0,42
Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 gegenüber Baseline	mittlere Änderung ± SD		0,20 ± 0,25
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil		44,1 %
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil		5,9 %
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil		5,9 %
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,971 [0,809-0,996]
		Tag 16 bis 56	0,821 [0,645-0,915]
		Tag 57 bis 112	0,608 [0,423-0,751]
		Tag 113 bis 168	0,539 [0,354-0,692]
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,971 [0,809-0,996]
		Tag 16 bis 56	0,971 [0,809-0,996]
		Tag 57 bis 112	0,940 [0,782-0,985]
		Tag 113 bis 168	0,940 [0,782-0,985]
Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis	Tag 0 bis 15	0,971 [0,809-0,996]
		Tag 16 bis 56	0,971 [0,809-0,996]
		Tag 57 bis 112	0,940 [0,782-0,985]
		Tag 113 bis 168	0,940 [0,782-0,985]

Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 gegenüber Baseline	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]	-46,86 ± 26,19
Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 gegenüber Baseline	mittlere Änderung ± SD [µg/g]	99,8 ± 138,35
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle über 24 Wochen	Anteil	0,0 %
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	97,1 %
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	Anteil	17,6 %
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	2,9 %
Husten	Anteil	55,9 %
Nasale Verstopfung	Anteil	26,5 %
Rhinorrhoe	Anteil	20,6 %
Infektion der oberen Atemwege	Anteil	23,5 %
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	Anteil	14,7 %
Krupp	Anteil	8,8 %
Otitis media	Anteil	8,8 %
Sinusitis	Anteil	8,8 %
Erbrechen	Anteil	29,4 %
Verstopfung	Anteil	11,8 %
Erhöhte Leberenzyme	Anteil	5,9 %
Hautausschlag	Anteil	11,8 %
Fieber	Anteil	17,6 %

Abkürzungen: SD = Standardabweichung

<sup>a</sup> Es sind die Ergebnisse der kombinierten Dosierungen dargestellt.

Die FEV<sub>1</sub>%-Werte zeigen eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 1,8 %, welche jedoch nicht statistisch signifikant ist. Statistisch signifikante Verbesserungen hingegen liegen für die BMI und Körpergewicht z-Scores sowie die Schweißchlorid-Konzentration und die fäkale Elastase-1 vor. Schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i.v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, traten lediglich bei knapp 6 % der Kleinkinder auf und waren daher sehr selten im Verlauf der 24 Wochen Beobachtungszeit. Insgesamt trat bei ca. 44 % der Patienten mind. eine Exazerbation auf. Bezüglich der Auftretenshäufigkeit der häufigsten Nebenwirkungen zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse daher eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und insbesondere wenigen schweren Exazerbationen.

#### **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 Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Da für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen, wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten A und B, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier im Anwendungsgebiet C Kleinkinder mit CF ab 2 Jahren einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren. Der Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete A und B wurde jeweils anhand randomisierter klinischer Studien von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ermöglichen (10, 11).

##### **Validität der herangezogenen Endpunkte:**

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

##### **Evidenzstufe:**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht zusätzlich zu der Zulassungsstudie VX11-770-108 auf den übertragbaren Ergebnissen der randomisierten klinischen Studien der Anwendungsgebiete A und B und entspricht somit hohem Evidenzgrad.

#### **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.*

Im Folgenden soll eine Begründung für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ivacaftor gegeben werden. Das neue Indikationsgebiet C für Ivacaftor umfasst Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die weniger als 25 kg Körpergewicht haben, mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Ivacaftor besitzt den Status eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden (1). Gemäß § 35a Abs.1 S.10 Halbs.2 SGB V i.V.m Kap. 5 § 12 Nr.1 Verfahrensordnung des G-BA (2) müssen Nachweise nach § 5 Abs.1 bis 6 VerfO, insbesondere zum Beleg eines Zusatznutzens, für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden bis zum Überschreiten einer jährlichen Umsatzschwelle von 50 Mio. € nicht vorgelegt werden. Der Zusatznutzen gilt mit der Zulassung als belegt und wird auf der Basis der für die Zulassung relevanten Studien bestimmt, wobei auch die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bestimmung des Zusatznutzens nicht erforderlich ist.

Im Sinne der bestmöglichen Transparenz hat die Firma Vertex jedoch die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie VX11-770-108 detailliert dargestellt und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ivacaftor zunächst auf diese Ergebnisse. Die Darstellung der Evidenz wird auf Basis der genannten einarmigen Studie geführt, da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Indikationserweiterung (Anwendungsgebiet C) vorliegt. Diese Studie war auch die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet C von Ivacaftor (3). Die Ergebnisse dieser einarmigen Studie (VX11-770-108) wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt und anschließend im Abschnitt 4.3.2.4 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie VX11-770-108 (24 Wochen Behandlungsdauer mit Ivacaftor-Granulat in der gewichtsangepassten Dosierung für Kleinkinder) sind insgesamt schwer mit denen der beiden RCT im Anwendungsgebiet A bzw. der einen RCT im Anwendungsgebiet B zu vergleichen. Ergebnisse liegen im Anwendungsgebiet A nach 48 Wochen Behandlungsdauer aber auch nach den hier primär interessierenden 24 Wochen vor; im Anwendungsgebiet B hatte die Zulassungsstudie nur 8 Wochen Behandlungsdauer. Der wesentliche Unterschied liegt jedoch in dem Ausmaß der bereits vorliegenden Funktionseinschränkung: so ist z. B. bei einem mittleren FEV<sub>1</sub>% bei Baseline in der Studie VX11-770-108 von knapp 90 % (auch angesichts der Schwierigkeiten bei so kleinen Kindern diesen Wert überhaupt reproduzierbar zu bestimmen) die Verbesserungsmöglichkeit von vornherein sehr viel geringer als bei den älteren Patienten mit deutlicherer Einschränkung der Lungenfunktion. Die in VX11-770-108 erreichte mittlere Verbesserung um ca. 1,8 % ist nicht statistisch signifikant. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei diesem Ergebnis nicht um einen Vergleich gegen Placebo handelt; da die Lungenfunktion bei CF mit der Zeit tendenziell abnimmt, würde ein Unterschied gegenüber Placebo eher größer ausfallen. Lebensqualitätsdaten konnten aus naheliegenden Gründen in dem Patientenkontext nicht erhoben werden und liegen deshalb nicht vor. Auch zum direkten Vergleich der Exazerbationshäufigkeit kann wenig Verbindliches konstatiert werden, da die Exazerbationshäufigkeiten bei Kleinkindern mit CF nicht gut bekannt sind, mit älteren Patienten schwer vergleichbar sind und in dieser nicht-vergleichenden Studie dazu eben keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Insgesamt kann man jedoch feststellen, dass schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i.v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, mit knapp 6 % sehr selten im Verlauf der 24 Wochen auftraten; insgesamt hatten ca. 44 % aller Kleinkinder mindestens eine Exazerbation über die Studiendauer von 24 Wochen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Ereignisse stark von der Verwendung der jeweiligen Definition einer Exazerbation abhängen (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Statistisch signifikante Verbesserungen zeigten sich in der Studie bei Körpergewicht und BMI z-Scores. Dies lässt darauf schließen, dass damit bei so früher Intervention tatsächlich Verbesserungen in der Körperstatur und -Entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Dies wiederum sind Effekte, die bei CF-Patienten ab 12 oder 18 Jahren geringer ausfallen, wobei auch bei diesen unter Ivacaftor-

Behandlung positive Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt wurden. Hervorzuheben – auch in gewisser Weise im Sinne eines „*proof of concept*“ in der vorliegenden Patientenpopulation – ist die in der Studie VX11-770-108 gezeigte, statistisch signifikante erhebliche Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Da deren Ausgangswerte aufgrund des konstant vorhandenen CFTR-Basisdefekts bei Baseline für diese Kleinkinder bereits im Bereich der älteren CF-Patienten mit Gating-Mutationen lagen, ist es ein wichtiger Beleg für die adäquate Wahl der Ivacaftor-Dosierung und -Formulierung im vorliegenden Anwendungsgebiet C, dass eine statistisch signifikante Senkung dieses Parameters über 24 Wochen im Mittel in der gleichen Größenordnung wie bei den Patienten in den Anwendungsgebieten A und B erreicht wurde (mittlere Senkung um ca. 47 mmol/l). Der statistisch signifikante Anstieg der fäkalen Elastase-1 um knapp 100 µg/g zeigt ebenfalls an, dass die kausale Wirkung von Ivacaftor auch bei den Patienten im Indikationsgebiet C beobachtet werden kann (dieser Parameter liegt für die Patienten in den Anwendungsgebieten A und B nicht vor); hier sogar besonders eindrücklich mit einer Restitution der Pankreasfunktion, deren Verlust ansonsten bisher als irreversibel galt. Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete prinzipiell eindeutig vorhanden ist. Insgesamt zeigen die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen ebenfalls keine auffälligen Abweichungen zu den bisherigen Anwendungsgebieten A und B an, so dass für Kleinkinder im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung bei CF-Patienten mit den Gating-Mutationen des Anwendungsgebietes C, d.h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 2 Jahren, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes über die sehr wahrscheinlich dadurch zusätzlich verlängerte Lebenszeit der Patienten erwartet werden.

Da aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Studie eine direkte Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie methodisch nicht möglich ist, wird zusätzlich basierend auf medizinischer Plausibilität von der möglichen Übertragbarkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens von den bereits vom G-BA bewerteten beiden Anwendungsgebieten für Ivacaftor (Anwendungsgebiet A: CF-Patienten ab 6 Jahren, die die G551D-Mutation im CFTR-Gen aufweisen; Anwendungsgebiet B: CF-Patienten ab 6 Jahren, die eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) Gebrauch gemacht.

In diesen beiden Anwendungsgebieten A und B wurde Ivacaftor vom G-BA jeweils ein Zusatznutzen zuerkannt (10, 11). Das Ausmaß des Zusatznutzens war im Anwendungsgebiet A ein „geringer Zusatznutzen“ bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ für jugendliche und erwachsene CF-Patienten ab 12 Jahren, die die G551D-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (10). Im Anwendungsgebiet B ein „geringer Zusatznutzen“ bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter ab 6 Jahren, die eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (11).

Da für das Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten A und B, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Im Anwendungsgebiet C sind die CF-Patienten mit einem Alter ab 2 Jahren lediglich jünger. Für diese Kinder wurde im Rahmen eines pädiatrischen Entwicklungsprogramms die adäquate, körperegewichtsangepasste Dosierung gefunden und die pharmazeutische Form optimiert. Es wurde auch gezeigt, dass damit vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 6 Jahren erreicht werden ((3) und Modul 3C). Damit sind für Ivacaftor im Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet C von vornherein vergleichbare Effekte bei vergleichbarer Verträglichkeit (d.h. ein vergleichbarer Zusatznutzen) zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer in den Anwendungsgebieten A und B schon gezeigt und vom G-BA anerkannt wurden. Es ist darüber hinaus im Indikationsgebiet allgemein akzeptiert, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren und Gedeihstörungen zu vermeiden (4, 5, 12-14). Deshalb ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie VX11-770-108 zwischen Baseline und Woche 24 ähnlich starke Verbesserungen bezüglich der Morbidität zeigen konnten wie die Ergebnisse in den RCTs der Anwendungsgebiete A und B. Diese Effekte sind per se von großer Bedeutung, da bei den hier behandelten Kleinkindern die Vorschädigung z.B. der Lunge noch nicht so stark war wie bei den älteren Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen.

Insofern ist in der Zusammenschau davon auszugehen, dass bei kontinuierlicher Weiterbehandlung der Patienten des Anwendungsgebietes C mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen sogar noch deutlicher verhindert werden können, als – bei späterem Behandlungsbeginn und den bisherigen Studiendauern der entsprechenden RCT – durch die Behandlung mit Ivacaftor im Sinne einer Reduktion bereits eingetretener Funktionseinschränkungen erreicht werden konnte. Insofern kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen der Kinder im Anwendungsgebiet C mindestens so groß sein wird wie in den Anwendungsgebieten A und B.

Da jedoch diese Daten noch nicht vorliegen und darüber hinaus die gezeigten Effekte der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX11-770-108 gegenwärtig (wegen des Studiencharakters) nicht als evidenzbasierter Beleg anerkannt werden können, wird der **Zusatznutzen von Ivacaftor im Anwendungsgebiet C als „nicht quantifizierbar“ eingeschätzt**. Aufgrund der vorstehenden Argumentation wird er als **zwischen „geringem Zusatznutzen“ und „beträchtlichem Zusatznutzen“ liegend** erwartet, mit Tendenz zu „beträchtlichem Zusatznutzen“ wegen der überwiegenden Häufigkeit der G551D-Mutation. Bei Vorhandensein ausreichend belastbarer Evidenz im Anwendungsgebiet C über längere Zeiträume und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie könnte der belegbare Zusatznutzen sogar noch größer sein.

#### 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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> oder <i>S549R</i>	nicht quantifizierbar – zwischen geringem und beträchtlichem Zusatznutzen (mit Tendenz zu beträchtlichem 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 durchgeführt.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Es lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor, auch durch die Literaturrecherche wurde keine RCT identifiziert. Es werden die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie zur Bewertung dargestellt.

Da für das Anwendungsgebiet C die gleichen Mutationen im CFTR-Gen in Betracht kommen wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten A und B, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier im Anwendungsgebiet C Kleinkinder mit CF ab 2 Jahren einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren. Der Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete A und B wurde jeweils anhand randomisierter kontrollierter Studien von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ermöglichen.

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

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

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

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) 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

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

### **Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose**

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierte Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen (45). Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien nicht praktisch realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Vereinigte Staaten), Toronto (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren (46) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4).

---

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

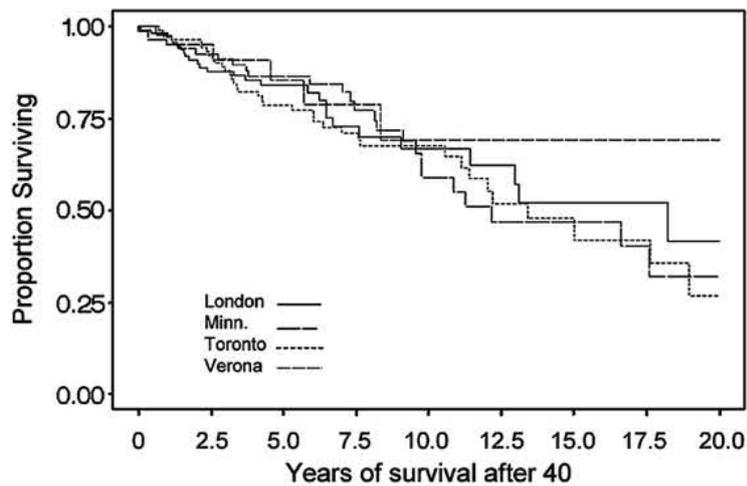


Abbildung 4: Überleben der über 40-jährigen CF-Patienten

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. Der Prozentsatz an F508del homozygoten Patienten schwankte zwischen 47 % (London), 45 % (Minneapolis), 26 % (Toronto) und 9 % (Verona). In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2–1,6 %/Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich (47). Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens ( $FEV_1$ ) als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert (15). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (48). Ebenso wird  $FEV_1$  in internationalen *Health Technology Assessment*-Berichten gemäß einer Untersuchung von Surrogatendpunkten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen (49). Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird  $FEV_1$  im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert ( $FEV_1\%$ ) (15).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde  $FEV_1\%$  als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert

(50). Abbildung 5 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV<sub>1</sub>%.

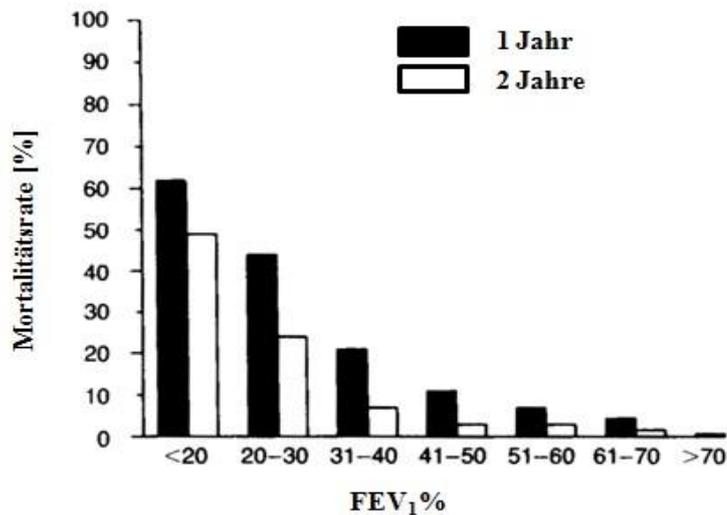


Abbildung 5: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV<sub>1</sub>%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2], p<0,001). Bei einem FEV<sub>1</sub> < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (50). Eine weitere Untersuchung (51) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1 % des FEV<sub>1</sub>%, welches einem HR von 1,8 für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% entspricht.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV<sub>1</sub>% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV<sub>1</sub>% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (52).

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) (50) wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter das Alter, Geschlecht und der z-Wert des altersabhängigen Gewichts), das FEV<sub>1</sub>% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (21). Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV<sub>1</sub>%, welches einem HR von 1,5 für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% entspricht. Weitere Untersuchungen (53, 54) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV<sub>1</sub>% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wieder. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (15). Im Rahmen einer Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für den Parameter FEV<sub>1</sub>% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (19).

### Der Körpergewicht z-Score als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Der z-Score für das Körpergewicht gilt als bedeutender Prädiktor für die Mortalität. In der Arbeit von Liou et al. (2001) (21) zeigte sich dieser altersadjustierte Körpergewicht z-Score mittels zweier multivariater Modelle als signifikanter Parameter in beide Richtungen - sowohl für das Überleben (OR: 1,50) als auch für die Mortalität (HR: 0,75).

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen 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 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen
VX11-770-108	(40)	(33-35)	(41)

#### 4.7 Referenzliste

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

1. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products. Public Summary of opinion on orphan designation, N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. April 2015; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf) [Zugriff am: 16.10.2015].
3. European Medicines Agency. CHMP assessment report: Kalydeco (Ivacaftor). 2015.
4. Collins, MS, Abbott, MA, Wakefield, DB, Lapin, CD, Drapeau, G, Hopfer, SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(7):648-55.
5. Farrell, PM, Kosorok, MR, Rock, MJ, Laxova, A, Zeng, L, Lai, HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics.* 2001;107(1):1-13.
6. Powers, SW, Jones, JS, Ferguson, KS, Piazza-Waggoner, C, Daines, C, Acton, JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005;116(6):1442-50.
7. Yen, EH, Quinton, H, Borowitz, D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(3):530-5 e1.
8. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2012. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ivacaftor (Kalydeco) Modul 4A. Zystische Fibrose. Stand 13.08.2012; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-129/2012-08-13\\_Modul4A\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-129/2012-08-13_Modul4A_Ivacaftor.pdf) [Zugriff am: 07.07.2015].
9. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ivacaftor (Kalydeco) Modul 4B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349S, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Stand 22.08.2014; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-620/2014-08-22\\_Modul4B\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-620/2014-08-22_Modul4B_Ivacaftor.pdf) [Zugriff am: 07.07.2015].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2015.

12. O'Sullivan, BP, Baker, D, Leung, KG, Reed, G, Baker, SS, Borowitz, D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(4):808-12 e1.
13. Ramsey, BW, Davies, J, McElvaney, NG, Tullis, E, Bell, SC, Drevinek, P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
14. Stick, SM, Brennan, S, Murray, C, Douglas, T, von Ungern-Sternberg, BS, Garratt, LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8 e1.
15. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use Group. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
16. 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.
17. Furlan, AD, Irvin, E, Bombardier, C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(12):1303-11.
18. de Boer, K, Vandemheen, KL, Tullis, E, Doucette, S, Fergusson, D, Freitag, A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011;66(8):680-5.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
20. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, Doehner, W, Florea, ND, Coats, AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56(10):746-50.
21. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, Cahill, BC, Hibbs, JR, Marshall, BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-52.
22. Kuczmarski, RJ, Ogden, CL, Guo, SS, Grummer-Strawn, LM, Flegal, KM, Mei, Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11.* 2002(246):1-190.
23. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8(1):50-9.
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
25. Borowitz, D, Baker, SS, Duffy, L, Baker, RD, Fitzpatrick, L, Gyamfi, J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;145(3):322-6.
26. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205-16.
27. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
28. Zemanick, ET, Harris, JK, Wagner, BD, Robertson, CE, Sagel, SD, Stevens, MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One.* 2013;8(4):e62917.
29. Zemanick, ET, Wagner, BD, Harris, JK, Wagener, JS, Accurso, FJ, Sagel, SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(6):569-77.

30. Hoogendoorn, M, Feenstra, TL, Hoogenveen, RT, Al, M, Molken, MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:435-44.
31. Fuchs, HJ, Borowitz, DS, Christiansen, DH, Morris, EM, Nash, ML, Ramsey, BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42.
32. McCoy, KS, Quittner, AL, Oermann, CM, Gibson, RL, Retsch-Bogart, GZ, Montgomery, AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(9):921-8.
33. ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145> [Zugriff am: 06.05.2015].
34. EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, 2 Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000204-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15) [Zugriff am: 06.05.2015].
35. ICTRP. 2015. A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/> [Zugriff am: 06.05.2015].
36. ClinicalTrials.gov. 2015. Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412> [Zugriff am: 06.05.2015].
37. EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000386-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20) [Zugriff am: 06.05.2015].
38. ICTRP. 2015. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/> [Zugriff am: 07.10.2015].
39. ICTRP. 2015. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/> [Zugriff am: 06.10.2015].
40. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX11-770-108. A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR-Gating Mutation. 19.08.2014. Version 1.0. 2014.
41. Rosenfeld, M, Robertson, S, Green, Y, Cooke, J, Lawal, A, Davies, JC. An open-label study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2 to 5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation: The KIWI study. *J Cyst Fibros (Abstracts of the 38th European Cystic Fibrosis Conference).* 2015;14:S2.
42. Davis, SD. Neonatal and pediatric respiratory diagnostics. *Respir Care.* 2003;48(4):367-84; discussion 84-5.

43. Kerby, GS, Rosenfeld, M, Ren, CL, Mayer, OH, Brumback, L, Castile, R, et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(6):597-605.
44. Sly, PD, Robertson, CF. A review of pulmonary function testing in children. *J Asthma.* 1990;27(3):137-47.
45. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.
46. Hodson, ME, Simmonds, NJ, Warwick, WJ, Tullis, E, Castellani, C, Assael, B, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):537-42.
47. Sens, B, Stern, M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen; 2013.
48. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criece, CP, Gillissen, A, Kardos, P, Kohler, D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie.* 2007;61(5):e1-40.
49. Mangiapane, S, Garrido, MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.
50. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
51. Hayllar, KM, Williams, SG, Wise, AE, Pouria, S, Lombard, M, Hodson, ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(4):313-7.
52. Konstan, MW, Byard, PJ, Hoppel, CL, Davis, PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(13):848-54.
53. Buzzetti, R, Alicandro, G, Minicucci, L, Notarnicola, S, Furnari, ML, Giordano, G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(1):24-9.
54. Schluchter, MD, Konstan, MW, Davis, PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med.* 2002;21(9):1271-87.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	06.05.2015	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung: ab 2008 (EMBASE Alert) bzw. 1974 (EMBASE)	
<b>Suchfilter</b>	<p>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. Angepasst an die Kommando-sprache von DIMDI.</p> <p>Filter non-randomized studies: Furlan AD et al. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. Journal of Clinical Epidemiology. 2006; 59: 1303-1311. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08; EM74	26199141
2	IVACAFTOR	627
3	KALYDECO	112
4	873054-44-5	0
5	VX-770 OR VX 770 OR VX770	262
6	CT=IVACAFTOR?	649
7	TE=(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5)	378
8	CR=873054-44-5	378
9	DN=(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5)	211
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	701
11	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB OR RANDOM?/DN	983355
12	PLACEBO?	349121
13	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB OR DOUBLE-BLIND?/DN	158139
14	11 OR 12 OR 13	1200862
15	CT D CLINICAL ARTICLE#	1479060
16	CT D CONTROLLED STUDY	4771769
17	CT D MAJOR CLINICAL STUDY	2326428
18	CT D PROSPECTIVE STUDY	292190
19	COHORT	476525
20	COMPARED	3140178
21	GROUPS	1938468
22	MULTIVARIATE	309369
23	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	9568559

24	10 AND (14 OR 23)	294
25	24 AND PPS=HUMAN#	286
26	check duplicates: unique in s=25; state=update	194

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	14.07.2015 (Update-Recherche)	
<b>Zeitsegment</b>	06.05.2015 bis 14.07.2015	
<b>Suchfilter</b>	<p>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. Angepasst an die Kommando-sprache von DIMDI.</p> <p>Filter non-randomized studies: Furlan AD et al. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. Journal of Clinical Epidemiology. 2006; 59: 1303-1311. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08; EM74	26542820
2	IVACAFTOR	648
3	KALYDECO	117
4	873054-44-5	0
5	VX-770 OR VX 770 OR VX770	261
6	CT=IVACAFTOR?	669
7	TE=(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5)	393
8	CR=873054-44-5	393
9	DN=(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5)	216
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	721
11	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB OR RANDOM?/DN	1004344
12	PLACEBO?	353913
13	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB OR DOUBLE-BLIND?/DN	160395
14	11 OR 12 OR 13	1223929
15	CT D CLINICAL ARTICLE#	1493333
16	CT D CONTROLLED STUDY	4846304
17	CT D MAJOR CLINICAL STUDY	2357933
18	CT D PROSPECTIVE STUDY	302235
19	COHORT	493579
20	COMPARED	3203703
21	GROUPS	1974728
22	MULTIVARIATE	317521
23	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	9724081
24	10 AND (14 OR 23)	308

25	24 AND PPS=HUMAN#	300
26	check duplicates: unique in s=25; state=update	191
27	26 AND RD=06.05.2015 TO 14.07.2015	11

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	06.10.2015 (Update-Recherche)	
<b>Zeitsegment</b>	14.07.2015 bis 06.10.2015	
<b>Suchfilter</b>	<p>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. Angepasst an die Kommando-sprache von DIMDI.</p> <p>Filter non-randomized studies: Furlan AD et al. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. Journal of Clinical Epidemiology. 2006; 59: 1303-1311. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08; EM74	26861249
2	IVACAFTOR	746
3	KALYDECO	130
4	873054-44-5	0
5	VX-770 OR VX 770 OR VX770	271
6	CT=IVACAFTOR?	762
7	TE=(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5)	440
8	CR=873054-44-5	440
9	DN=(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5)	225
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	820
11	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB OR RANDOM?/DN	1023630
12	PLACEBO?	358037
13	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB OR DOUBLE-BLIND?/DN	162252
14	11 OR 12 OR 13	1244970
15	CT D CLINICAL ARTICLE#	1508538
16	CT D CONTROLLED STUDY	4929539
17	CT D MAJOR CLINICAL STUDY	2391573
18	CT D PROSPECTIVE STUDY	312535
19	COHORT	511446
20	COMPARED	3265635
21	GROUPS	2010021
22	MULTIVARIATE	326024
23	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	9881597
24	10 AND (14 OR 23)	355

25	24 AND PPS=HUMAN#	346
26	check duplicates: unique in s=25; state=update	29
27	26 AND RD=14.07.2015 TO 06.10.2015	51

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	14.07.2015	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung: ab 1960	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ME60	25096047
2	IVACAFTOR	170
3	KALYDECO	14
4	873054-44-5	0
5	VX-770 OR VX 770 OR VX770	47
6	CT=IVACAFTOR?	0
7	TE=(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5)	115
8	CR=873054-44-5	0
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	184
10	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4019484
11	9 NOT 10	180
12	check duplicates: unique in s=11; state=update	168

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	06.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	14.07.2015 bis 06.10.2015	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ME60	25356328
2	IVACAFTOR	189
3	KALYDECO	16
4	873054-44-5	0
5	VX-770 OR VX 770 OR VX770	47
6	CT=IVACAFTOR?	0
7	TE=(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5)	131
8	CR=873054-44-5	0
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	202
10	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4047191
11	(9 NOT 10) AND RD=14.07.2015 TO 06.10.2015	51
12	check duplicates: unique in s=11; state=update	49

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	06.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93	876742
2	IVACAFTOR	84
3	KALYDECO	2
4	873054-44-5	0
5	VX-770 OR VX 770 OR VX770	29
6	CT=IVACAFTOR?	35
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	104
8	check duplicates: unique in s=7	84

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach weiteren Untersuchungen entspricht der „Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“. Für die Suchstrategien in den jeweiligen Datenbanken siehe Anhang 4-A1.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search: ivacaftor OR kalydeco OR vx-770 OR "vx 770" OR vx770 [intervention] AND Phase 2, 3, 4 [Phase]
<b>Treffer</b>	30

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	Basic Search: ivacaftor OR kalydeco OR vx-770 OR "vx 770" OR vx770
<b>Treffer</b>	23

<b>Studienregister</b>	WHO – ICTRP-Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search: ivacaftor OR kalydeco OR vx-770 OR vx 770 OR vx770
<b>Treffer</b>	67

<b>Studienregister</b>	PharmnetBund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	Suche 1: Ivacaftor [Active substance] ODER vx-770 [Active substance] ODER vx 770 [Active substance] ODER vx770 [Active substance] ODER Ivacaftor [Textfelder] ODER vx-770 [Textfelder] ODER vx 770 [Textfelder] ODER vx770 [Textfelder] ODER 873054-44-5 [CAS number]  Suche 2: kalydeco [Active substance] ODER kalydeco [Textfelder]
<b>Treffer</b>	Suche 1: 10 Suche 2: 0 Gesamte Treffer: 10

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach weiteren Untersuchungen entspricht der „Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“. Für die Suchstrategien in den jeweiligen Registern siehe Anhang 4-B1.

**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**

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	Amaral, MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. <i>J Intern Med.</i> 2015;277(2):155-66.	A8
2	Barry, PJ, Banerjee, A, Horsley, A, Brennan, AL. Impact of ivacaftor on glycaemic health in patients carrying the G551D mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015;14:104.	A5
3	Davis, SD. Pulmonary therapies for infants and young children with CF. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014;49:167-8.	A4
4	Hayes D, Jr, Long, FR, McCoy, KS, Sheikh, SI. CT imaging of pediatric patients with cystic fibrosis on ivacaftor therapy. <i>Lung.</i> 2014;192(5):823-4.	A1
5	Heltshe, SL, Mayer-Hamblett, N, Burns, JL, Khan, U, Baines, A, Ramsey, BW, et al. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. <i>Clin Infect Dis.</i> 2015;60(5):703-12.	A1
6	Konstan, MW, Plant, BJ, Elborn, JS, Rodriguez, S, Munck, A, Ahrens, R, et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2015;50(5):447-55.	A1
7	Kotha, K, Clancy, JP. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence. <i>Ther Adv Respir Dis.</i> 2013;7(5):288-96.	A1
8	Liu, J, Cami-Kobeci, G, Wang, Y, Khuituan, P, Cai, Z, Li, H, et al. The Therapeutic Potential of Small-molecule Modulators of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Cl <sup>-</sup> Channel. <i>Ion Channel Drug Discovery.</i> United Kingdom: Royal Society of Chemistry; p. 156-85. 2015.	A5
9	Martiniano, SL, Hoppe, JE, Sagel, SD, Zemanick, ET. Advances in the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. <i>Adv Pediatr.</i> 2014;61(1):225-43.	A4
10	McKone, EF, Borowitz, D, Drevinek, P, Griese, M, Konstan, MW, Wainwright, C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). <i>Lancet Respir Med.</i> 2014;2:902-10.	A1
11	Nick, JA, Rodman, D, St Clair, C, Jones, MC, Li, H, Higgins, M. Utilization of an "n-of-1" study design to test the effect of ivacaftor in CF patients with residual CFTR function and FEV1 >40% of predicted. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014;49:188-9.	A1
12	Nick, JA, Rodman, D, St Clair, C, Jones, MC, Li, H, Higgins, M, et al. Effect of Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV1 >40% of Predicted, n-of-1 Study. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014;49:285.	A1
13	Patel, S, Sinha, IP, Dwan, K, Echevarria, C, Schechter, M, Southern, KW. Potentiators (specific therapies for Class III and IV Mutations) for Cystic Fibrosis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015;3:009841.	A1
14	Rosenfeld, M, Robertson, S, Green, Y, Cooke, J, Lawal, A, Davies, JC. An open-label study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2 to 5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation: The KIWI study. Abstracts of the 38th European Cystic Fibrosis Conference. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015;14(S1):S2.	A5
15	Sawicki, GS, McKone, E, Pasta, DJ, Wagener, J, Johnson, C, Konstan, MW. The effect of ivacaftor on the rate of lung function decline in CF patients with a G551D-CFTR mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014;13:6.	A1

16	Sheikh, SI, Long, FR, McCoy, KS, Johnson, T, Ryan-Wenger, NA, Hayes D, Jr. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. J Cyst Fibros. 2015;14(1):84-9.	A1
17	Whiting, P, Al, M, Burgers, L, Westwood, M, Ryder, S, Hoogendoorn, M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2014;18(18):1-106.	A1
18	Worthington, R. Paediatrics - Combined Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Treatment for Delta F508 Cystic Fibrosis Patients. J Pharm Pract Res. 2014;44(4):284-6.	A1

**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**

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	Amaral, MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. <i>J Intern Med.</i> 2015;277(2):155-66.	A7
2	Barry, PJ, Banerjee, A, Horsley, A, Brennan, AL. Impact of ivacaftor on glycaemic health in patients carrying the G551D mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015;14:104.	A7
3	Davis, SD. Pulmonary therapies for infants and young children with CF. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014;49:167-8.	A3
4	Hayes D, Jr, Long, FR, McCoy, KS, Sheikh, SI. CT imaging of pediatric patients with cystic fibrosis on ivacaftor therapy. <i>Lung.</i> 2014;192(5):823-4.	A1
5	Heltshe, SL, Mayer-Hamblett, N, Burns, JL, Khan, U, Baines, A, Ramsey, BW, et al. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. <i>Clin Infect Dis.</i> 2015;60(5):703-12.	A1
6	Konstan, MW, Plant, BJ, Elborn, JS, Rodriguez, S, Munck, A, Ahrens, R, et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2015;50(5):447-55.	A1
7	Kotha, K, Clancy, JP. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence. <i>Ther Adv Respir Dis.</i> 2013;7(5):288-96.	A1
8	Liu, J, Cami-Kobeci, G, Wang, Y, Khuituan, P, Cai, Z, Li, H, et al. The Therapeutic Potential of Small-molecule Modulators of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Cl <sup>-</sup> Channel. <i>Ion Channel Drug Discovery.</i> United Kingdom: Royal Society of Chemistry; p. 156-85. 2015.	A7
9	Martiniano, SL, Hoppe, JE, Sagel, SD, Zemanick, ET. Advances in the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. <i>Adv Pediatr.</i> 2014;61(1):225-43.	A3
10	McKone, EF, Borowitz, D, Drevinek, P, Griese, M, Konstan, MW, Wainwright, C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). <i>Lancet Respir Med.</i> 2014;2:902-10.	A1
11	Nick, JA, Rodman, D, St Clair, C, Jones, MC, Li, H, Higgins, M. Utilization of an "n-of-1" study design to test the effect of ivacaftor in CF patients with residual CFTR function and FEV1 >40% of predicted. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014;49:188-9.	A1
12	Nick, JA, Rodman, D, St Clair, C, Jones, MC, Li, H, Higgins, M, et al. Effect of Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV1 >40% of Predicted, n-of-1 Study. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014;49:285.	A1
13	Patel, S, Sinha, IP, Dwan, K, Echevarria, C, Schechter, M, Southern, KW. Potentiators (specific therapies for Class III and IV Mutations) for Cystic Fibrosis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015;3:009841.	A1
14	Sawicki, GS, McKone, E, Pasta, DJ, Wagener, J, Johnson, C, Konstan, MW. The effect of ivacaftor on the rate of lung function decline in CF patients with a G551D-CFTR mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014;13:6.	A1
15	Sheikh, SI, Long, FR, McCoy, KS, Johnson, T, Ryan-Wenger, NA, Hayes D, Jr. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015;14(1):84-9.	A1

16	Whiting, P, Al, M, Burgers, L, Westwood, M, Ryder, S, Hoogendoorn, M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2014;18(18):1-106.	A1
17	Worthington, R. Paediatrics - Combined Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Treatment for Delta F508 Cystic Fibrosis Patients. J Pharm Pract Res. 2014;44(4):284-6.	A1

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	ClinicalTrials.gov. 2012. Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
2	ClinicalTrials.gov. 2012. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
3	ClinicalTrials.gov. 2013. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
4	ClinicalTrials.gov. 2013. Airway Infection, Inflammatory Markers and Exercise Capacity in Patients With Cystic Fibrosis and at Least One G551D Mutation Taking VX-770 (Ivacaftor); Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
5	ClinicalTrials.gov. 2013. Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
6	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
7	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A4
8	ClinicalTrials.gov. 2014. Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
9	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
10	ClinicalTrials.gov. 2014. 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 (TRAFFIC); Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

11	ClinicalTrials.gov. 2014. 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 (TRANSPORT); Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
12	ClinicalTrials.gov. 2014. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
13	ClinicalTrials.gov. 2014. 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: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
14	ClinicalTrials.gov. 2014. Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
15	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
16	ClinicalTrials.gov. 2014. Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
17	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
18	ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT); Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
19	ClinicalTrials.gov. 2015. Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A7
20	ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
21	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 3 Study of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
22	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
23	ClinicalTrials.gov. 2015. Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
24	ClinicalTrials.gov. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in	A1

	Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	
25	ClinicalTrials.gov. 2015. 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: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
26	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
27	ClinicalTrials.gov. 2015. Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
28	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A2
29	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; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
30	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
31	EU Clinical Trials Register. 2007. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002657-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002657-23</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
32	EU Clinical Trials Register. 2009. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
33	EU Clinical Trials Register. 2009. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
34	EU Clinical Trials Register. 2010. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
35	EU Clinical Trials Register. 2010. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90% Predicted; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020546-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020546-96</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

36	EU Clinical Trials Register. 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 Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
37	EU Clinical Trials Register. 2011. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis who are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010261-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010261-23</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
38	EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000389-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000389-39</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
39	EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
40	EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000388-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000388-26</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
41	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A7
42	EU Clinical Trials Register. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
43	EU Clinical Trials Register. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
44	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, 2 Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

45	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cootherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
46	EU Clinical Trials Register. 2014. Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
47	EU Clinical Trials Register. 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
48	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
49	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13</a> [Zugriff am: 14.07.2015].	A1
50	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR); Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
51	EU Clinical Trials Register. 2015. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
52	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
53	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second	A1

	CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	
54	ICTRP. 2012. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
55	ICTRP. 2012. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis - PERSIST; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
56	ICTRP. 2012. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - ENVISION; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
57	ICTRP. 2012. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90% Predicted; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
58	ICTRP. 2013. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
59	ICTRP. 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
60	ICTRP. 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
61	ICTRP. 2014. The effect of ivacaftor (VX-770, registered in Australia as Kalydeco) on exocrine pancreatic function in patients 6 years and older with cystic fibrosis and at least one copy of the G551D CFTR mutation and who are naive for ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
62	ICTRP. 2014. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
63	ICTRP. 2014. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
64	ICTRP. 2014. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination	A1

	With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	
65	ICTRP. 2014. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
66	ICTRP. 2014. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
67	ICTRP. 2014. Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation - TICTAC-study; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
68	ICTRP. 2015. The effect of Ivacaftor in CF patients with a class III mutation - TICTAC-2; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
69	ICTRP. 2015. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects With Genotype G551D; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
70	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
71	ICTRP. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
72	ICTRP. 2015. An Open-Label Phase 1 Study to Examine the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of VX 770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
73	ICTRP. 2015. An Open-Label Phase 1 Study to Examine the Effect of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
74	ICTRP. 2015. An Open-Label Phase 1 Study to Examine the Effect of VX 770 on Desipramine in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
75	ICTRP. 2015. A Phase 2, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 =40% Predicted; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
76	ICTRP. 2015. A Phase 1 Non-Randomized, Open-Label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
77	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multiple-Dose, Dose-Escalation, Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and	A1

	VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	
78	ICTRP. 2015. A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
79	ICTRP. 2015. VX-770 Expanded Access Program (EAP); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
80	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
81	ICTRP. 2015. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
82	ICTRP. 2015. A Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV1 =40% Predicted; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
83	ICTRP. 2015. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
84	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label Study to Examine the Effect of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Pharmacokinetics of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
85	ICTRP. 2015. Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A6
86	ICTRP. 2015. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
87	ICTRP. 2015. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
88	ICTRP. 2015. An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
89	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Multiple Doses of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

90	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Single-Dose, Open-Label Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Relative Bioavailability of 2 Fixed-Dose Combinations of Lumacaftor and Ivacaftor Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
91	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Placebo and Active Controlled, Double-Blind, Parallel, Electrocardiogram Study to Evaluate the Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
92	ICTRP. 2015. 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
93	ICTRP. 2015. Airway Infection, Inflammatory Markers and Exercise Capacity in Patients With Cystic Fibrosis and at Least One G551D Mutation Taking VX-770 (Ivacaftor); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
94	ICTRP. 2015. An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Ivacaftor and on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of VX-661 Administered in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
95	ICTRP. 2015. Effects of Ivacaftor (Kalydeco) Treatment Upon Insulin and Incretin Secretion in Patients With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
96	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Multicenter, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 in Combination With Ivacaftor for 12 Weeks in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation With an Open-Label Extension; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
97	ICTRP. 2015. (Study: Vertex IIS) A Study To Assess the Effects of Ivacaftor on Wild Type CFTR-Open Probability (PO) In The Sweat Gland Secretory Coil; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
98	ICTRP. 2015. Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. Nasal UI; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
99	ICTRP. 2015. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A7
100	ICTRP. 2015. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A7
101	ICTRP. 2015. A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
102	ICTRP. 2015. Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation - Efficacy and Safety Results After the First Year of Treatment in the	A1

	Real Life Setting; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	
103	ICTRP. 2015. 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, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
104	ICTRP. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Pilot Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor (VX-770) for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (The TOPIC Trial); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
105	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
106	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
107	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
108	ICTRP. 2015. Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 14.07.2015].	A1
109	ICTRP. 2015. Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment of CFTR Gating Mutations; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
110	ICTRP. 2015. 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 Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
111	ICTRP. 2015. A Two-Part Open-Label, Randomized, Sequential, Crossover, Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of C-10355 and C-10358 in Healthy Volunteers, With a PK Comparison to Kalydeco; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
112	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - STRIVE; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
113	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous	A1

	for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 14.07.2015].	
114	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 14.07.2015].	A1
115	ICTRP. 2015. 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, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
116	ICTRP. 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 Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
117	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Exploratory Study to Evaluate Effects of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
118	ICTRP. 2015. 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; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
119	ICTRP. 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 Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
120	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
121	PharmNet Bund. 2007. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
122	PharmNet Bund. 2008. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
123	PharmNet Bund. 2008. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

124	PharmNet Bund. 2009. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
125	PharmNet Bund. 2010. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
126	PharmNet Bund. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
127	PharmNet Bund. 2012. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
128	PharmNet Bund. 2012. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
129	PharmNet Bund. 2013. 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
130	PharmNet Bund. 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; [Zugriff am: 06.10.2015].	A1

#### 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**

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	ClinicalTrials.gov. 2012. Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
2	ClinicalTrials.gov. 2012. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
3	ClinicalTrials.gov. 2013. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
4	ClinicalTrials.gov. 2013. Airway Infection, Inflammatory Markers and Exercise Capacity in Patients With Cystic Fibrosis and at Least One G551D Mutation Taking VX-770 (Ivacaftor); Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
5	ClinicalTrials.gov. 2013. Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
6	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
7	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A3
8	ClinicalTrials.gov. 2014. Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
9	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
10	ClinicalTrials.gov. 2014. 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 (TRAFFIC); Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
11	ClinicalTrials.gov. 2014. 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 (TRANSPORT); Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
12	ClinicalTrials.gov. 2014. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
13	ClinicalTrials.gov. 2014. 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: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

14	ClinicalTrials.gov. 2014. Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
15	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
16	ClinicalTrials.gov. 2014. Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
17	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
18	ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT); Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
19	ClinicalTrials.gov. 2015. Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A6
20	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 3 Study of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
21	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
22	ClinicalTrials.gov. 2015. Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
23	ClinicalTrials.gov. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
24	ClinicalTrials.gov. 2015. 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: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
25	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
26	ClinicalTrials.gov. 2015. Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1

27	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A2
28	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; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
29	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
30	EU Clinical Trials Register. 2007. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002657-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002657-23</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
31	EU Clinical Trials Register. 2009. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
32	EU Clinical Trials Register. 2009. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
33	EU Clinical Trials Register. 2010. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
34	EU Clinical Trials Register. 2010. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90% Predicted; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020546-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020546-96</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
35	EU Clinical Trials Register. 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 Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
36	EU Clinical Trials Register. 2011. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis who are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010261-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010261-23</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
37	EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age	A1

	and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000389-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000389-39</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	
38	EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
39	EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000388-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000388-26</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
40	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A6
41	EU Clinical Trials Register. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
42	EU Clinical Trials Register. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
43	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cootherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
44	EU Clinical Trials Register. 2014. Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
45	EU Clinical Trials Register. 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
46	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor	A1

	Responsive; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	
47	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13</a> [Zugriff am: 14.07.2015].	A1
48	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR); Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
49	EU Clinical Trials Register. 2015. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
50	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
51	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
52	ICTRP. 2012. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
53	ICTRP. 2012. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis - PERSIST; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
54	ICTRP. 2012. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - ENVISION; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
55	ICTRP. 2012. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90% Predicted; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

56	ICTRP. 2013. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
57	ICTRP. 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
58	ICTRP. 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
59	ICTRP. 2014. The effect of ivacaftor (VX-770, registered in Australia as Kalydeco) on exocrine pancreatic function in patients 6 years and older with cystic fibrosis and at least one copy of the G551D CFTR mutation and who are naive for ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
60	ICTRP. 2014. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cootherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
61	ICTRP. 2014. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
62	ICTRP. 2014. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
63	ICTRP. 2014. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
64	ICTRP. 2014. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
65	ICTRP. 2014. Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation - TICTAC-study; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
66	ICTRP. 2015. The effect of Ivacaftor in CF patients with a class III mutation - TICTAC-2; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

67	ICTRP. 2015. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects With Genotype G551D; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
68	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
69	ICTRP. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
70	ICTRP. 2015. An Open-Label Phase 1 Study to Examine the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of VX 770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
71	ICTRP. 2015. An Open-Label Phase 1 Study to Examine the Effect of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
72	ICTRP. 2015. An Open-Label Phase 1 Study to Examine the Effect of VX 770 on Desipramine in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
73	ICTRP. 2015. A Phase 2, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 =40% Predicted; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
74	ICTRP. 2015. A Phase 1 Non-Randomized, Open-Label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
75	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multiple-Dose, Dose-Escalation, Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
76	ICTRP. 2015. A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
77	ICTRP. 2015. VX-770 Expanded Access Program (EAP); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A2
78	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
79	ICTRP. 2015. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

80	ICTRP. 2015. A Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV1 =40% Predicted; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
81	ICTRP. 2015. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
82	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label Study to Examine the Effect of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Pharmacokinetics of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
83	ICTRP. 2015. Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A5
84	ICTRP. 2015. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
85	ICTRP. 2015. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
86	ICTRP. 2015. An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
87	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Multiple Doses of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
88	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Single-Dose, Open-Label Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Relative Bioavailability of 2 Fixed-Dose Combinations of Lumacaftor and Ivacaftor Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
89	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Placebo and Active Controlled, Double-Blind, Parallel, Electrocardiogram Study to Evaluate the Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
90	ICTRP. 2015. 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
91	ICTRP. 2015. Airway Infection, Inflammatory Markers and Exercise Capacity in Patients With Cystic Fibrosis and at Least One G551D Mutation Taking VX-770 (Ivacaftor); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
92	ICTRP. 2015. An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Ivacaftor and on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of VX-	A1

	661 Administered in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	
93	ICTRP. 2015. Effects of Ivacaftor (Kalydeco) Treatment Upon Insulin and Incretin Secretion in Patients With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
94	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Multicenter, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 in Combination With Ivacaftor for 12 Weeks in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation With an Open-Label Extension; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
95	ICTRP. 2015. (Study: Vertex IIS) A Study To Assess the Effects of Ivacaftor on Wild Type CFTR-Open Probability (PO) In The Sweat Gland Secretory Coil; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
96	ICTRP. 2015. Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. Nasal UI; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
97	ICTRP. 2015. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A6
98	ICTRP. 2015. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A6
99	ICTRP. 2015. Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation - Efficacy and Safety Results After the First Year of Treatment in the Real Life Setting; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
100	ICTRP. 2015. 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, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
101	ICTRP. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Pilot Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor (VX-770) for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (The TOPIC Trial); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
102	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
103	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1

104	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
105	ICTRP. 2015. Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 14.07.2015].	A1
106	ICTRP. 2015. Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment of CFTR Gating Mutations; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
107	ICTRP. 2015. 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 Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
108	ICTRP. 2015. A Two-Part Open-Label, Randomized, Sequential, Crossover, Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of C-10355 and C-10358 in Healthy Volunteers, With a PK Comparison to Kalydeco; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
109	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - STRIVE; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
110	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 14.07.2015].	A1
111	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 14.07.2015].	A1
112	ICTRP. 2015. 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, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
113	ICTRP. 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 Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
114	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Exploratory Study to Evaluate Effects of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects Aged 18 Years	A1

	and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	
115	ICTRP. 2015. 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; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
116	ICTRP. 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 Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
117	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 06.10.2015].	A1
118	PharmNet Bund. 2007. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
119	PharmNet Bund. 2008. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
120	PharmNet Bund. 2008. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
121	PharmNet Bund. 2009. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
122	PharmNet Bund. 2010. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
123	PharmNet Bund. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cootherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
124	PharmNet Bund. 2012. 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 With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
125	PharmNet Bund. 2012. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of	A1

	Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	
126	PharmNet Bund. 2013. 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 06.05.2015].	A1
127	PharmNet Bund. 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; [Zugriff am: 06.10.2015].	A1

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-108 (KIWI)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Part B</b></p> <p><i>Primäres Ziel:</i> Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer CFTR-Gating-Mutation.</p> <p><i>Sekundäre Ziele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Pharmakokinetik von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> <li>• Untersuchung der Pharmakodynamik einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul> <p><i>Tertiäre Ziele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> <li>• Untersuchung der Verträglichkeit von Ivacaftor Mini-Tabletten bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul>

<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmige, 2-teilige (Part A und Part B), open-label-Studie der Phase 3.</p> <p>Part A umfasste eine Screening-Periode (Tag -28 bis Tag -1), eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Tag 4) und eine Follow-up-Periode. Part B umfasste eine Screening-Periode (Studientag -28 bis Studientag -1), eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 24) und einen Follow-up-Besuch (4 Wochen <math>\pm</math> 7 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments).</p> <p>Alle geeigneten Patienten aus Part A, die die Einschlusskriterien für Part B erfüllten, durften in den Part B aufgenommen werden.</p>

<p><b>3b</b></p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p><b>Amendment 1 (Version 2.0 vom 07.08.2012):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Einschlusskriteriums 3, damit Patienten, die bei Eintritt in den Part B älter als 5 Jahre sind, von Part A in Part B aufgenommen werden dürfen</li> <li>• Hinzunahme von ophthalmologischen Untersuchungen</li> <li>• Ergänzung eines Telefonanrufs am Ende von Part A, 5 Tage nach der Follow-up ophthalmologischen Untersuchung in Part A</li> <li>• Änderung der Behandlungsdauer auf 2 Jahre</li> <li>• Änderung der Toxizitäts-Einstufungsskala zu “Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials”</li> <li>• Änderung des Einschlusses in Part B dahingehend, dass maximal ungefähr 30 Patienten und mindestens 6 Patienten im Alter von 2 bis einschließlich 3 Jahren eingeschlossen werden sollen</li> <li>• Hinzufügen der Erfassung von ambulanten Krankenbesuchen und ungeplanter antibiotischer Therapie in Part B</li> <li>• Hinzufügen der Einholung von predose pharmakokinetischen (PK) Proben zu Woche 24 in Part B</li> <li>• Aufnahme einer Text-Formulierung dass die Dosierungen in Part B auf Basis von vorläufigen Analysen der pharmakokinetischen Daten aus Part A eventuell angepasst werden</li> <li>• Änderung des Zeitraums zur Erfassung von früheren Medikationen auf 90 Tage vor Screening</li> <li>• Änderung der Zeitpunkte für Koagulations- und Kreatin-Kinase-Untersuchungen</li> <li>• Modifizierung folgender sekundärer Endpunkte: Analyse von PK-Parametern (Entfernung der Behandlungsdauer), Gewicht, Statur und BMI (Änderung zu „über 24 Wochen“)</li> <li>• Hinzufügen der Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie als Grund für den Ausschluss eines Patienten aus der laufenden Studie</li> </ul> <p><b>Amendment 2 (Version 3.0 vom 02.11.2012):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschränkung der Durchführung von ophthalmologischen Untersuchungen auf ausschließlich Ophthalmologen</li> <li>• Änderung der erforderlichen Bestandteile der ophthalmologischen Untersuchungen</li> </ul>
------------------	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angleichung der Voraussetzung, dass alle Patienten, die vorzeitig die Behandlung in Part B beenden, in den Beobachtungsarm der Studie 109 eingeschlossen werden sollen</li> <li>• Angleichung der Essensvorgaben bei der Verabreichung des Studienmedikaments, um den Vorgaben im Label näher zu kommen</li> </ul> <p><b>Amendment 3 (Version 3.1 vom 09.11.2012):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Referenz-Bewertungsskala für Linseneintrübungen wurde zur LOCS III Bewertungsskala geändert</li> </ul> <p><b>Amendment 4 (Version 4.0 vom 08.05.2013):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung der Maximalzahl an Patienten in Part B</li> <li>• Hinzufügen von Text, der spezifiziert, dass im Falle einer Identifizierung einer Linseneintrübung oder eines Katarakts das DMC benachrichtigt werden soll</li> <li>• Änderung der unerlaubten Medikationen dahingehend, dass nur moderate und starke Inhibitoren und Induktoren von CYP3A verboten waren</li> <li>• Hinzufügen der Urinanalyse als Screening-Untersuchung zum Untersuchungsplan von Part B</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männlich oder weiblich mit einer bestätigten CF-Diagnose, definiert als Schweißchloridwert <math>\geq 60</math> mmol/l mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese <u>oder</u> 2 CF-verursachende Mutationen (alle wie in der Patientenakte dokumentiert)</li> <li>2. CFTR Gating-Mutation auf mindestens einem Allel</li> <li>3. Alter zwischen 2 und 5 Jahren bei Screening und Tag 1 (in Part A und für Patienten, die an Part A teilnahmen oder in Part B für Patienten, die nur an Part B teilnahmen); Patienten, die Part A abgeschlossen hatten und bei Screening oder Tag 1 des Part B älter als 5 Jahre waren, durften in Part B eingeschlossen werden</li> <li>4. Gewicht <math>\geq 8</math> kg bei Screening und Tag 1</li> <li>5. Hämatologische, Serum-Chemie-, Gerinnungs-Ergebnisse und Vitalwerte bei Screening ohne klinisch signifikante Abnormalitäten, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Studienbewertung beeinträchtigen würden</li> <li>6. Im Ermessen des Prüfarztes mussten die Eltern oder der gesetzliche Vormund in der Lage gewesen sein, Protokoll-Anforderungen, -Restriktionen und -Instruktionen zu verstehen und die Eltern oder der gesetzliche Vormund sollten in der Lage gewesen sein zu gewährleisten, dass der Patient wie geplant an der Studie teilnimmt und diese höchstwahrscheinlich beendet</li> <li>7. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten die Einverständniserklärung unterzeichnen und die zugehörige Einwilligung musste wo zutreffend vom Patient eingeholt werden</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse hätte beeinflussen können oder den Patienten bei Verabreichung des Studienmedikaments einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt hätte</li> <li>2. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1</li> </ol>
----	--	---

		<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Abnormale Leberfunktionswerte bei Screening, definiert als das <math>\geq 3</math>-fache der Obergrenze des Normalbereichs bei drei oder mehr der folgenden Werte: Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (ALP), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), Gesamt-Bilirubin</li> <li>4. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation</li> <li>5. Kolonisation mit Organismen bei Screening, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus)</li> <li>6. Jegliche klinisch signifikante „nicht-CF-bezogene“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1; „Erkrankung“ war definiert als ein akuter (schwerer oder nicht-schwerer) Zustand (z.B. Gastroenteritis)</li> <li>7. Einnahme von jeglichem moderaten oder starken Induktor oder Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP) 3A innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1</li> <li>8. Teilnahme an einer klinischen Studie, bei der entweder ein Prüfmedikament oder bereits vermarktetes Medikament innerhalb von 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten (welches von beiden länger dauerte oder wie von den lokalen Anforderungen vorgegeben) vor Screening verabreicht wurde</li> <li>9. Hämoglobin (Hb) <math>&lt; 10</math> g/dl bei Screening</li> <li>10. Abnormale Nierenfunktion bei Screening, definiert als Kreatinin Clearance <math>&lt; 75</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mittels der Counahan-Barratt-Gleichung</li> <li>11. Vorliegen einer Linseneintrübung oder eines Katarakts, der bei der ophthalmologischen Untersuchung bei Screening festgestellt wurde oder Unfähigkeit, sich einer adäquaten Spaltlampenuntersuchung zu unterziehen</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie (15 Zentren: 11 USA, 3 UK, 1 Kanada)</p> <p>Die Daten wurden von einem Data Monitoring Committee (DMC) überwacht, welches aus dem <i>Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Data Safety Monitoring Board</i> geformt wurde.</p> <p>Das klinische Projektmanagement und das Data Management wurde von Quintiles, Inc. (4820 Emperor Blvd; Durham, NC 27703; USA) ausgeführt.</p>

<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ivacaftor-Arm (einziger Studienarm) <ul style="list-style-type: none"><li>• Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 14 kg: 50 mg Ivacaftor alle 12 Stunden, oral als Granula verabreicht</li><li>• Für Patienten ab einem Körpergewicht von 14 kg: 75 mg Ivacaftor alle 12 Stunden, oral als Granula verabreicht</li></ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	

<p><b>6a</b></p>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Part B</b></p> <p><i>Primäres Ziel:</i></p> <p>Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Kontinuierlich von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme.</p> <p><i>Sekundäre Ziele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der PK von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 24 + 1 Tag und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Pharmakodynamik einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Screening-Periode, Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 16, Woche 24.</p> <p><i>Sekundäre und tertiäre Ziele zur Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Screening Periode (Statur und Gewicht, Schweißchlorid, Spirometrie), Tag 1 (Statur und Gewicht, Schweißchlorid, Fäkale Elastase 1, Spirometrie), Woche 2 (Statur und Gewicht, Schweißchlorid, Spirometrie), Woche 4 (Statur und Gewicht), Woche 8 (Statur und Gewicht, Schweißchlorid, Fäkale Elastase 1, Spirometrie), Woche 12 (Statur und Gewicht), Woche 16 (Statur und Gewicht, Schweißchlorid, Fäkale Elastase 1, Spirometrie), Woche 20 (Statur und Gewicht), Woche 24 (Statur und Gewicht, Schweißchlorid, Fäkale Elastase 1, Spirometrie), Follow-up-Besuch (Statur und Gewicht) und/oder Early-Termination-Besuch (Statur und Gewicht).</p> <p><i>Weiteres tertiäres Ziel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Verträglichkeit von Ivacaftor Mini-Tabletten bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkt: Tag 1.</p>
------------------	---	--

<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang von mindestens 20 Patienten in Part B basierte auf der Verfügbarkeit der Patientenpopulation und nicht auf statistischen Überlegungen; deshalb war die Studie auch nicht gepowert, um einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt festzustellen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, wodurch keine Randomisierung stattgefunden hat.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (s. 8a).
<b>9</b>	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 (s. 8a).
<b>10</b>	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 (s. 8a).
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine Open-Label-Studie. Somit wurde keine Verblindung vorgenommen.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
<b>12</b>	Statistische Methoden	

<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Part B</b> <i>Primärer Endpunkt:</i> Sicherheit deskriptive Analyse: Inzidenz unerwünschter Ereignisse; für stetige Merkmale (z.B. Laborwerte): absolute Werte, Änderungen/Shift zu Baseline, klinische Abnormalitäten <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Pharmakokinetik (Ivacaftor, M1 und M6): deskriptive Analyse pro Zeitintervall (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient, Median, Minimum, Maximum) absolute Veränderung von Baseline zu Woche 24 (Schweißchlorid, Gewicht, Statur, BMI): deskriptive Kennzahlen der stetigen Variablen pro Visit und Dosis								
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen waren <i>a priori</i> für die folgenden Merkmale geplant: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (2, 3, 4-5 Jahre)</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa)</li> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>• Baseline FEV<sub>1</sub>% (&lt;70 %, 70 % - 90 %, &gt;90 %, nicht erfasst)</li> </ul>								
<b>Resultate</b>										
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.								
<b>13a</b>	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" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>Part B: Ivacaftor 50/75 mg q12h</td> </tr> <tr> <td>a)</td> <td>nicht zutreffend</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>34</td> </tr> </table>		Part B: Ivacaftor 50/75 mg q12h	a)	nicht zutreffend	b)	34	c)	34
	Part B: Ivacaftor 50/75 mg q12h									
a)	nicht zutreffend									
b)	34									
c)	34									
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.								
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung									
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: <i>Beginn:</i> 08.01.2013 (erster geeigneter Patient unterschrieb die Einwilligung für Part A) 28.06.2013 (erster geeigneter Patient unterschrieb die Einwilligung für Part B) <i>Ende:</i> 18.03.2014 (letzter Patient hat letzten Besuch für Part B abgeschlossen)								

<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie (Part B) lief planmäßig bis zur 24-Wochen Analyse.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

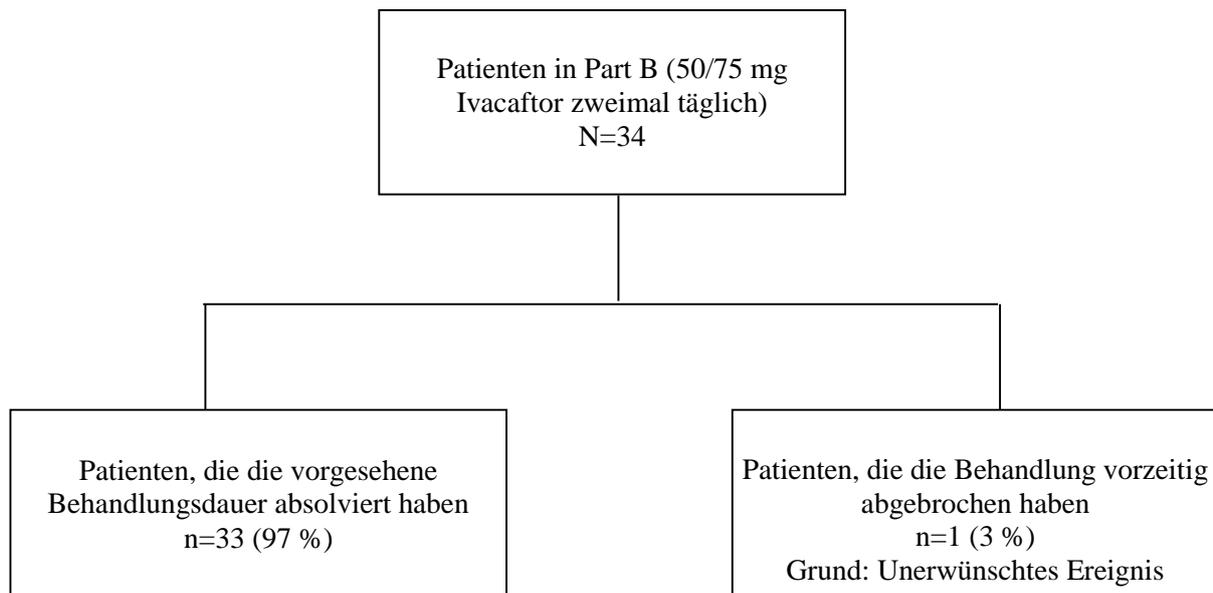


Abbildung 6: Flow-Chart der Studie VX11-770-108 (KIWI)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-108 (KIWI)

**Studie:** VX11-770-108 (KIWI)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX11-770-108	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. Das Verzerrungspotenzial ist daher auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen.

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:

nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign

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:

nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht 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:

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: alle in Modul 4 dargestellten Endpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign

**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:

---

---

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 zu 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - 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:

---

---