

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)*

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

## Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 08.02.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik .....	26
4.2.1 Fragestellung .....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	65
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	66
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	66

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	66
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	66
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	67
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	67
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	69
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	70
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	70
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	71
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	72
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	73
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....	73
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen .....	75
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern– weitere Untersuchungen .....	77
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen.....	77
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	78
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen - weitere Untersuchungen .....	78
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial - weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	85
4.3.2.3.3.1	Morbidität: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – weitere Untersuchungen....	86
4.3.2.3.3.2	Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – weitere Untersuchungen .....	91
4.3.2.3.3.3	Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – weitere Untersuchungen .....	96
4.3.2.3.3.4	Morbidität: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – weitere Untersuchungen....	99
4.3.2.3.3.5	Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – weitere Untersuchungen .....	102
4.3.2.3.3.6	Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	106
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.3.8	Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – weitere Untersuchungen .....	110

4.3.2.3.3.9	Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – weitere Untersuchungen.....	113
4.3.2.3.3.10	Mortalität bis Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	116
4.3.2.3.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	117
4.3.2.3.3.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	118
4.3.2.3.3.13	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	120
4.3.2.3.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Studienabbruch geführt hatten – weitere Untersuchungen.....	122
4.3.2.3.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	124
4.3.2.3.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class bis Woche 24 – weitere Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.3.17	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	130
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	131
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	135
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	135
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	136
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	141
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	141
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	141
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	141
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	142
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	142
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	146
4.7	Referenzliste.....	147
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>153</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>162</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>166</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>168</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>187</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>197</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	19
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT.....	31
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien.....	33
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	67
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	67
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	68
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	69

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	71
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	72
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-33: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-34: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-35: Inhalative Medikation als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen .....	87
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	89
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen.....	92
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set .....	94

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	97
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen .....	99
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	100
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen ..	102
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set	104
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen (PE) bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen (PE) bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set .....	107
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen .....	108
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	109
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set	111
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set .....	114
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	116
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen .....	117
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	117

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	119
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	121
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Studienabbruch geführt hatten“ – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Studienabbruch geführt hatten“ - weitere Untersuchungen, Safety Set.....	122
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set .....	125
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set .....	127
Tabelle 4-70: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	141
Tabelle 4-72: Liste der eingeschlossenen Studien .....	146
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-809-115.....	188
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-809-115 .....	198



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	64
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung 4: Überleben der über 40-jährigen CF-Patienten .....	144
Abbildung 5: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV <sub>1</sub> % .....	145

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BST	Bestmögliche symptomatische Therapie
CF	<i>zystische Fibrose (cystic fibrosis)</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	<i>data monitoring committee</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FE-1	fäkale Elastase-1
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Einsekundenvolumen ( <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumen am standardisierten Normalwert in Prozent
IRT	immunreaktives Trypsinogen
ITT	<i>Intention to treat</i>
LCI	<i>Lung Clearance Index</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Term</i>
q12h	alle 12 Stunden
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
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>

TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

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

##### **Fragestellung**

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

Die Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) besitzt seit November 2015 die Zulassung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Seit Januar 2018 ist Lumacaftor/Ivacaftor auch für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit der gleichen Mutation zugelassen. In diesem Dossier wird nun die Zulassungserweiterung für Kleinkinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren adressiert.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat daher das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von Kleinkindern mit zystischer Fibrose gegenüber bestmöglicher symptomatischer Therapie (BST) anhand patientenrelevanter Endpunkte für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Die Fragestellung beschränkt sich hierbei auf die Indikationserweiterung für Kleinkinder mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Nachweis wird auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie VX15-809-115 geführt.

##### **Patientenpopulation**

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

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

##### **Interventionen und Vergleichstherapie**

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

Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, sind generell sehr schwer erkrankte Patienten (1-3). Die Krankheitsursache besteht sowohl in einer Einschränkung der Leitfähigkeit der CFTR-Chloridkanäle als auch der erheblich reduzierten Anzahl funktionsfähiger CFTR-Chloridkanäle.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestand keine Therapieoption für Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine mit Lumacaftor/Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF im vorliegenden Indikationsgebiet ermöglicht. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als bestmögliche symptomatische Therapie (BST). Diese wird an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst und hat eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel (4). Die internationalen Leitlinien, gemäß welchen Therapieoptionen kombiniert werden können und sollten, sind weitgehend einheitlich; konkrete empfohlene Stufentherapieschemata gibt es jedoch nicht, und die Therapie der einzelnen Patienten wird angesichts des hochkomplexen Krankheitsbildes individuell bestimmt (5, 6).

Der G-BA hat in einem frühen Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2012-B-050) am 29.11.2012 BST als zweckmäßige Vergleichstherapie für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, festgelegt (7). In einem weiteren Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 11.02.2015 wurde BST als zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt (8) und in der darauf folgenden Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren sowie in der Nutzenbewertung für die Zulassungserweiterung für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren vom G-BA anerkannt (9, 10).

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, fand – wie schon für die 6 bis 11-Jährigen - kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die im Februar 2015 vom G-BA für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BST auch für Patienten zwischen 2 und 5 Jahren gültig ist, da in der Zeit seit Beratung bzw. den beiden G-BA Beschlüssen zu Lumacaftor/Ivacaftor keine neuen Wirkstoffe im Indikationsgebiet der CF zugelassen wurden. Es gibt hinsichtlich der BST selbst auch keinen Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre und denen der Altersgruppe ab 6 Jahren. Jedoch sind generell die Details der jeweiligen Zulassungen bei der individuellen, bestmöglichen symptomatischen Therapie (BST) zu beachten. Lumacaftor/Ivacaftor wird auch im Rahmen der hier vorliegenden Indikationserweiterung für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren zusätzlich zu einer BST gegeben. Damit ist auch in dieser erweiterten Patientenpopulation BST sowohl Basistherapie als auch zweckmäßige Vergleichstherapie.

Direkt vergleichende Evidenz liegt im vorliegenden Indikationsgebiet der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren nicht vor und kann daher in diesem Nutzendossier nicht dargestellt werden. Der

Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gebracht, da die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens vom Argument der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von den RCT für Patienten ab 6 Jahren im gleichen Indikationsgebiet Gebrauch macht. Die in den früheren beiden Nutzendossiers dargestellten RCT umfassen jeweils direkte Vergleiche von Lumacaftor/Ivacaftor zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BST auf Basis von RCT (11, 12).

## Endpunkte

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

### Morbidität:

- Absolute Veränderung des *Lung Clearance Index* (LCI<sub>2,5</sub>) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung des *Body Mass Index* (BMI) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24
- Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24
- Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsins zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase

### Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 24

### Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24
  - Erhöhte Transaminasenwerte

- Respiratorische Symptome
- Respiratorische Ereignisse
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro *System Organ Class* (SOC) bis Woche 24

### **Studientypen**

Da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) im vorliegenden Indikationsgebiet existiert, wird eine einarmige Studie eingeschlossen, die auch die Grundlage für die Zulassung war. Anhand der Ergebnisse dieser Studie wird die Übertragbarkeit des Zusatznutzens der Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren bzw. ab 12 Jahren auf die hier vorliegende Indikationserweiterung für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren dargelegt.



### **Datenquellen**

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung in der betrachtenden Altersgruppe war. Die Begründung für die Ableitung eines Zusatznutzens beruht auf Argumenten zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor wird anhand der Studien dargestellt, die die Kriterien erfüllen, die in Tabelle 4-1 definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabelle erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 2 Jahre oder > 5 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Lumacaftor 100 mg / Ivacaftor 125 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 150 mg / Ivacaftor 188 mg (Granulat) alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung oder Darreichungsform	2
Vergleichstherapie	alle Interventionen	3	-	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Mortalität</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 kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

Da keine RCT zur Darstellung und Beurteilung des Zusatznutzens existiert, wurde zusätzlich nach nicht randomisierten Studien gesucht. Das Ein- bzw. Ausschlusskriterium Nummer 5 wurde hierfür entsprechend angepasst (siehe Tabelle 4-5).

### **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, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung in der betrachtenden Altersgruppe war. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Da für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die gleichen Mutationen im CFTR-Gen (homozygot F508del) in Betracht kommen, wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier für diese Indikationserweiterung 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 für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde jeweils anhand randomisierter klinischer Studien von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BST ermöglichen (9, 10).

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

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

#### **Evidenzstufe:**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht zusätzlich zu der Zulassungsstudie VX15-809-115 auf Argumenten zur Übertragbarkeit der randomisierten klinischen Studien der Anwendungsgebiete für Patienten im Indikationsgebiet ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

In Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX15-809-115 numerisch übersichtlich aufgeführt. Es sind die Ergebnisse zu Woche 24 der gepoolten Dosierungen (LUM/IVA 100 mg/125 mg bzw. LUM/IVA 150 mg/188 mg) dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Effekt	
<b>Morbidität</b>		
absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> zu Woche 24	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-0,58 ± 1,16 [-1,17; 0,02], p=0,056
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24 [%]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,5 ± 11,6 [-20,2; 18,5], p=0,883
absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 [mmol/l]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-31,7 ± 14,0 [-35,8; -25,5], p<0,001
absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 [kg/m <sup>2</sup> ]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,27 ± 0,75 [0,07; 0,47], p=0,009
absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,29 ± 0,57 [0,14; 0,45], p<0,001
Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24 [Anzahl PE pro Patientenjahre]	Mittelwert ± SD	0,90 ± 1,70
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF bis Woche 24 [Anzahl pro Patientenjahre]	Mittelwert ± SD	0,20 ± 0,86
absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 [µg/g]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	52,6 ± 87,8 [22,5; 82,7], p=0,001
absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 [µg/ml]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-129,9 ± 257,1 [-203,7; -56,0], p=0,001
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,0%
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	Anteil	98,3%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24	Anteil	8,3%
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	Anteil	6,7%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten	Anteil	5,0%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte	Anteil	13,3%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24:	Anteil	5,0%

respiratorische Symptome		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: respiratorische Ereignisse	Anteil	10,0%

Abkürzungen: SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Eine ausführliche Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der nicht-vergleichenden Studie ist in Abschnitt 4.3.2.4 gegeben.

Eine direkte Ableitung des Zusatznutzens ist auf dieser Evidenzbasis nicht möglich, da kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Vielmehr beruht die Begründung für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Argumenten zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren.

Die beiden bisherigen Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, führten jeweils zur Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA (in chronologischer Reihenfolge): eines beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren (9) und eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (10). Die genetische Grunderkrankung ist im Indikationsgebiet für alle Altersgruppen identisch und der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der Patienten ab Geburt ist sehr gut bekannt. Somit bestehen keine Zweifel darüber, dass ein frühestmöglicher kausaler Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten beinhaltet. Außerdem zeigen die Daten der Studie VX15-809-115 sehr überzeugend, dass die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren dazu geeignet ist, sehr gut vergleichbare, positive, patientenrelevante Effekte, wie sie bei Kindern ab 6 Jahren belegt wurden, zu erreichen. Damit liegen sehr gute Argumente für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von älteren Patienten auf Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren vor, die gestützt auf die Evidenz der hier dargestellten nicht-vergleichenden Studie VX15-809-115 im Folgenden noch einmal zusammengefasst werden.

**Zusammenfassende Diskussion zum Zusatznutzen der Indikationserweiterung von LUM/IVA für Kinder von 2 bis 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation des CFTR-Gens sind:**

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung von CF-Patienten, besteht generell im Indikationsgebiet und ganz besonders für die Kleinkinder in der hier relevanten Indikationserweiterung für Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb gerade ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn von Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, mit Lumacaftor/Ivacaftor weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 2 bis 5 Jahren hinaus wirksam werden.

Gerade bei Kleinkindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab dem 2. Lebensjahr) sind Pankreasdysfunktion (13) und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus (14-16) die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus (bei bis zu 20 % der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III) (17). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90 % der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (18) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 sind reduziert (19, 20) sowie die Marker für Pankreasstress wie IRT (21, 22) erhöht. Aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (23, 24) und Lebererkrankung (25) sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (26).

Dabei zeigen sich die pulmonalen Symptome nicht zuerst an Lungenfunktionsparametern wie dem FEV<sub>1</sub>, sondern es tritt Husten, oft mit erhöhter Sputumproduktion, Rasseln und Pfeifen bei der Atmung auf. Evidenz für strukturelle Lungenabnormalitäten – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und „Air trapping“ (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks) - sind bei 80% der Patienten ab dem 3. Lebensmonat nachweisbar (27). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung *Clearance Index* (LCI) gut und reproduzierbar messbar. Dies ist auch früher möglich als mittels des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>, da die Lungenfunktion im Alter bis zu 10 Jahren oft noch gar nicht oder nur minimal beeinträchtigt ist, obwohl bereits die genannten Veränderungen der Lunge vorliegen und die Notwendigkeit einer möglichst frühen Intervention unterstreichen. Diese hat das Ziel den durch die CF unausweichlichen Abfall der Lungenfunktion vorzubeugen, oder zumindest deutlich zu verlangsamen. Dies wiederum ist mit einer längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität (18) und einer verbesserten Lebenserwartung (18, 28-30) assoziiert worden. Somit bietet der LCI eine Möglichkeit den Therapieerfolg auf die Lungenfunktion unter der Intervention schon in einem sehr jungen Alter zu überwachen.

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (31, 32). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (14, 33). Da der *Body Mass*

*Index* (BMI) per se auch mit der Lungenfunktion ( $FEV_1$ ) korreliert ist (34), profitieren Kinder, die einen höheren Gewichtszugewinn aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (35, 36) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments LUM/IVA für Kinder bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.

Zu den bereits belegten positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, kamen bereits mit der Indikationserweiterung für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren zusätzliche positive Effekte hinzu (10), die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung langfristig erhöhen bzw. verbessern werden. Der Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde durch den G-BA als beträchtlich bewertet (9).

Die hier relevante Indikationserweiterung für Kleinkinder bereits im Alter von 2 bis 5 Jahren fügt dieser kausalen Behandlungsoption einen weiteren wichtigen Schritt hinsichtlich eines möglichst frühen Behandlungsbeginns bei. Damit kann für diese Patienten noch besser verhindert werden, dass irreversible strukturelle Schädigungen überhaupt erst eintreten und somit eine lebenslange bessere Lebensqualität durch verminderte Symptome erreicht wird.

In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (37-39), welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit LUM/IVA zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird.

In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühd Diagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben (28, 40-43). Insbesondere für die schwer erkrankten CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Zulassungsstudie VX15-809-115 ergibt sich - wie oben dargestellt - ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der direkte Nachweis dieses Zusatznutzens ist

limitiert, da keine vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und daher neben der vorgelegten Evidenz zur prinzipiellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet Übertragbarkeitsargumente Anwendung finden. Es ist unbedingt zu berücksichtigen, dass der weitere Verlauf der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor durch die Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bereits bekannt ist und vom G-BA durch die Anerkennung eines Zusatznutzens bewertet wurde (9, 10).

Aufgrund der hier nochmals dargelegten besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder von 2 bis 5 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet und bei Extrapolation des bereits festgestellten beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im identischen Patientenkollektiv ab dem 12. Lebensjahr sowie dem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, ist Vertex der Auffassung, dass in der **Zusammenschau** ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableitbar ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens weist hier auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, der bei den Patienten ab dem 12. Lebensjahr zuerkannt wurde.

Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- a) die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der Studie VX15-809-115), die sich trotz des Fehlens einer Vergleichsgruppe als vergleichbar zu den Effekten bei Patienten ab 6 Jahren erwiesen haben,
- b) den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früherem Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 2. Lebensjahr

und

- c) den vom G-BA im Indikationsgebiet für Lumacaftor/Ivacaftor bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten ab dem 12. Lebensjahr und dem für die Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren festgestellten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die Evidenzlage zu Lumacaftor/Ivacaftor hinsichtlich der hier relevanten Indikationserweiterung für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren hat das CHMP - vor dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren - zu einer positiven Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder bewegt. Im *CHMP Assessment Report* wird zum Ausdruck gebracht, dass die in der Zulassungsstudie gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bedeuten, dass die Extrapolation der Wirksamkeit von



Lumacaftor/Ivacaftor auf die Patientenpopulation von 2 bis 5 Jahren auf Basis der Daten bei älteren Kindern und Erwachsenen durchführbar ist (44).

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

Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	nicht quantifizierbar

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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

Die Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) besitzt seit November 2015 die Zulassung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Seit Januar 2018 ist Lumacaftor/Ivacaftor auch für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit der gleichen Mutation zugelassen. In diesem Dossier wird nun die Zulassungserweiterung für Kleinkinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren adressiert.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat daher das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von Kleinkindern mit zystischer Fibrose gegenüber bestmöglicher symptomatischer Therapie (BST) anhand patientenrelevanter Endpunkte für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Die Fragestellung beschränkt sich hierbei auf die Indikationserweiterung für Kleinkinder mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot

bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Nachweis wird auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie VX15-809-115 geführt.

### **Patientenpopulation**

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

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

### **Interventionen und Vergleichstherapie**

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

Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, sind generell sehr schwer erkrankte Patienten (1-3). Die Krankheitsursache besteht sowohl in einer Einschränkung der Leitfähigkeit der CFTR-Chloridkanäle als auch der erheblich reduzierten Anzahl funktionsfähiger CFTR-Chloridkanäle.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestand keine Therapieoption für Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine mit Lumacaftor/Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF im vorliegenden Indikationsgebiet ermöglicht. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als bestmögliche symptomatische Therapie (BST). Diese wird an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst und hat eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel (4). Die internationalen Leitlinien, gemäß welchen Therapieoptionen kombiniert werden können und sollten, sind weitgehend einheitlich; konkrete empfohlene Stufentherapieschemata gibt es jedoch nicht, und die Therapie der einzelnen Patienten wird angesichts des hochkomplexen Krankheitsbildes individuell bestimmt (5, 6).

Der G-BA hat in einem frühen Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2012-B-050) am 29.11.2012 BST als zweckmäßige Vergleichstherapie für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, festgelegt (7). In einem weiteren Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 11.02.2015 wurde BST als zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt (8) und in der darauf folgenden Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren sowie in der Nutzenbewertung für die Zulassungserweiterung für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren vom G-BA anerkannt (9, 10).

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, fand – wie schon für die 6 bis 11-Jährigen - kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die im Februar 2015 vom G-BA für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BST auch für Patienten zwischen 2 und 5 Jahren gültig ist, da in der Zeit seit Beratung bzw. den beiden G-BA Beschlüssen zu Lumacaftor/Ivacaftor keine neuen Wirkstoffe im Indikationsgebiet der CF zugelassen wurden. Es gibt hinsichtlich der BST selbst auch keinen Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre und denen der Altersgruppe ab 6 Jahren. Jedoch sind generell die Details der jeweiligen Zulassungen bei der individuellen, bestmöglichen symptomatischen Therapie (BST) zu beachten. Lumacaftor/Ivacaftor wird auch im Rahmen der hier vorliegenden Indikationserweiterung für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren zusätzlich zu einer BST gegeben. Damit ist auch in dieser erweiterten Patientenpopulation BST sowohl Basistherapie als auch zweckmäßige Vergleichstherapie.

Direkt vergleichende Evidenz liegt im vorliegenden Indikationsgebiet der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren nicht vor und kann daher in diesem Nutzendossier nicht dargestellt werden. Der Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gebracht, da die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens vom Argument der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von den RCT für Patienten ab 6 Jahren im gleichen Indikationsgebiet Gebrauch macht. Die in den früheren beiden Nutzendossiers dargestellten RCT umfassen jeweils direkte Vergleiche von Lumacaftor/Ivacaftor zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BST auf Basis von RCT (11, 12).

## Endpunkte

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

### Morbidität:

- Absolute Veränderung des *Lung Clearance Index* (LCI<sub>2,5</sub>) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung des *Body Mass Index* (BMI) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24
- Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24

- Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase
- Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsins zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase

#### Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 24

#### Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24
  - Erhöhte Transaminasenwerte
  - Respiratorische Symptome
  - Respiratorische Ereignisse
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro *System Organ Class (SOC)* bis Woche 24

### **Studientypen**

Da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) im vorliegenden Indikationsgebiet existiert, wird eine einarmige Studie eingeschlossen, die auch die Grundlage für die Zulassung war. Anhand der Ergebnisse dieser Studie wird die Übertragbarkeit des Zusatznutzens der Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren bzw. ab 12 Jahren auf die hier vorliegende Indikationserweiterung für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren dargelegt.

#### **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.*

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 2 Jahre oder > 5 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Lumacaftor 100 mg / Ivacaftor 125 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 150 mg / Ivacaftor 188 mg (Granulat) alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung oder Darreichungsform	2
Vergleichstherapie	alle Interventionen	3	-	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Mortalität</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 kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8



**Begründung der einzelnen Kriterien:****Patientenpopulation:**

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

**Intervention:**

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

**Vergleichstherapie:**

Für die Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation sind, standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ausschließlich Therapieansätze zur Symptomlinderung zur Verfügung. In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studie wurden diese bestehenden Therapien zusätzlich zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor weitergeführt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten führten auch während der Studie ihre individuellen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten fort und erhielten somit *Best Supportive Care* (BST) (45). Zudem konnten diese Behandlungen im Verlauf der Studie individuell nach aktuellen Bedürfnissen der Patienten weiter angepasst werden. Es wird daher generell nach allen Vergleichsinterventionen gesucht.

**Endpunkte:**

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

**Studientyp:**

Es wird nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, um den höchst möglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen. Darüber hinaus wird auch nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die Vollständigkeit der Evidenz zu gewährleisten.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des

Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht auch den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde zur Zulassung neuer Medikamente bei zystischer Fibrose (46).

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

Die systematische Literaturrecherche in den Datenbanken erfolgt nach RCT und nach „non“-RCT, d.h. nicht auf RCT eingeschränkt. Die Treffermengen dieser beiden Such-Strategien werden anschließend mit „ODER“ verknüpft, so dass die resultierenden Treffer alle Studientypen enthalten. Dadurch wird gesichert, dass die vollständige Evidenzgrundlage identifiziert wird. Bei der Bewertung der Treffer wird sodann wieder nach (möglichen) RCT und nach (möglichen) nicht randomisierten Studien unterschieden.

Es gelten für die Suche nach nichtrandomisierten Studien die in Tabelle 4-5 dargestellten Ein-/Ausschlusskriterien. Diese sind bis auf den Studientyp analog zur Suche nach RCT, welche in Tabelle 4-4 dargestellt sind.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselktion für nicht randomisierte Studien

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

Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	alle klinischen Studien am Menschen	5	Studien, die nicht am Menschen durchgeführt wurden bzw. randomisierte kontrollierte Studien am Menschen	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

### 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.*

Am 26.11.2018 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Hierfür wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

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

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter (47) für die Suche nach RCT angewandt.

Des Weiteren wurde nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet komplett zu erfassen. Hierzu wurde bei der Suche in MEDLINE und EMBASE zusätzlich ein validierter Filter für nicht randomisierte Studien angewandt (48). Für EMBASE wurde wegen der hohen Trefferzahl ausschließlich für nicht randomisierte Studien darüber hinaus ein für die Nutzung in ProQuest Dialog adaptierter Filter für die Suche nach „Kindern“ als Studienpopulation eingesetzt (49). Dieser Filter wird auch von Cochrane empfohlen (<https://childhealth.cochrane.org/producing-child-relevant-cochrane-review>).

Beide Treffer-Mengen je Datenbank wurden anschließend mit ‚ODER‘ verknüpft, so dass die Treffermengen alle identifizierten RCT und nicht-RCT enthalten.

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 Unternehmen 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 26.11.2018 erfolgte eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet. Diese wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP)
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)
- 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 (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfalle als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Die Volltexte wurden erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und im Falle einer positiven 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.

#### **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.*

Es wird keine RCT zur Darstellung des Zusatznutzens in diesem Dossier dargestellt, da keine identifiziert werden konnte.

---

<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.



Das Design und die Methodik der eingeschlossenen nicht randomisierten, einarmigen Studie, die im Dossier beschrieben wird, werden anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements inklusive von Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt (soweit möglich für Nicht-RCT).

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### **Charakteristika der Studienpopulation:**

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

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter
- *Body Mass Index* (BMI)
- BMI z-Score
- Körpergewicht
- Abstammung (kaukasisch / andere)
- Ethnie (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / andere)
- Region
- Prozentualer Anteil des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert (FEV<sub>1</sub>%)
- LCI<sub>2.5</sub>
- Schweißchloridkonzentration

Weitere Patientencharakteristika können dem Studienbericht der eingeschlossenen Studie entnommen werden. Diese umfassen u.a. Angaben zur Körperstatur der Patienten.

➤ **Morbidität**

• **Absolute Veränderung des *Lung Clearance Index* (LCI<sub>2,5</sub>) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**

Insbesondere für Kinder mit CF hat sich in den vergangenen ca. 10 Jahren zusätzlich zum FEV<sub>1</sub> immer stärker der LCI<sub>2,5</sub> als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch praktikabel herauskristallisiert. Die Messung des LCI<sub>2,5</sub> hat besondere Bedeutung, nicht nur wegen der bekannten Schwierigkeiten, bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung zu realisieren, sondern vor allem, da bei Kindern mit CF die Lungenfunktion, gemessen mittels FEV<sub>1</sub>, oft noch nicht merklich reduziert ist, trotzdem aber bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (z.B. MRT oder CT) erkennbar sind und dadurch die Ventilationshomogenität bereits beeinträchtigt ist. Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der *Lung Clearance Index* (LCI) als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (50).

Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 60 Jahren gibt (51) – ist inzwischen sehr gut erforscht und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist (52). Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der *European Respiratory Society* und der *American Thoracic Society* zum Gasauswaschtest (*Multiple-Breath Washout Test*, MBW-Test) (53), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (54). Der LCI ist ein globales Maß der Ventilationsinhomogenität. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um das Markergas, das bei dem Test inhaliert wird, auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Atemmanöver gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5 % (ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken (54). Dieser Wert wird als LCI<sub>2,5</sub> bezeichnet und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme (bzw. mit Markergas markierte) Atemluft zurück als eine gesunde. Speziell in der CF kann mit dem LCI<sub>2,5</sub> sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden (55), ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Darin ist die prinzipielle Patientenrelevanz des LCI begründet. Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten im Alter von 6-11 Jahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen

der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wurde er als relevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung vom G-BA herangezogen.

Eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patienten konnte für den LCI gezeigt werden (55); der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5 % (56). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (56). So liegt beispielsweise der mittlere LCI-Score bei gesunden Kindern (im Alter zwischen 6 und 16 Jahren) bei 6,5 während er bei Kindern mit CF (im Alter zwischen 6 und 12 Jahren) mit 11,5 bereits deutlich erhöht ist (55) und sich damit auch sehr deutlich außerhalb des Normalbereichs des LCI für diese Altersgruppe (95%-Konfidenzintervall des LCI-Normwertes 5,3 bis 7,3) befindet (57, 58). Für die in diesem Dossier relevanten Kleinkinder mit CF von 2 bis 5 Jahren sind mittlerweile ebenfalls Daten bekannt. Bei 31 Kleinkindern mit CF im Vorschulalter und einem mittleren Alter von 2,3 Jahren (Range 0,6 bis 3,6 Jahre) wurde ein mittlerer  $LCI_{2.5}$  von 6,9 ermittelt (52). Bei 48 Kleinkindern mit CF im Vorschulalter (< 6 Jahre) und einem mittleren Alter von 2,3 Jahren wurde ein mittlerer  $LCI_{2.5}$  von 9,47 ermittelt (50). Für diese Kinder wurde im Mittel 3,7 Jahre später noch einmal der LCI gemessen und es ergab sich ein mittlerer  $LCI_{2.5}$  von bereits 10,26 (50). Damit wird verdeutlicht, dass bereits bei den hier relevanten Kleinkindern deutlich erhöhte LCI-Werte vorliegen, die mit dem Alter weiter ansteigen. Diese Werte gelten für die beiden Stichproben von CF-Patienten, d.h. nicht ausschließlich bei Patienten, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Anteil von Patienten die homozygot F508del sind beträgt bei Stahl 2018 45,2 % (52); bei Aurora 2011 waren es 67 % der Kleinkinder in der Stichprobe (50).

Außerdem ist von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kleinkindern, dass die Messung des LCI nicht von der Mitwirkung des Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es beim  $FEV_1$  der Fall ist (54). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.

Bezüglich der Sensitivität ist der LCI der Computertomografie sogar vergleichbar und empfindlicher als der  $FEV_1$  und insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet (59). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des  $FEV_1$  messbar sind) vorhersagen (60-62) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (50, 59, 62, 63). In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der o.g. Studie bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der  $FEV_1$  z-Score, der  $FEF_{25-75}$  z-Score oder der  $CFQ-R_{Resp}$ . (Studie wie weiter oben beschrieben (62)). Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit der Zeit bis zur ersten pulmonalen

Exazerbation verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF-Patienten mit normalem FEV<sub>1</sub> (62). Auch die Schwere der CF-Mutation, d.h. der Grad der biologisch verfügbaren CFTR Restaktivität, hat Einfluss auf den LCI, sowohl was dessen Höhe als auch die Progressionsgeschwindigkeit angeht (64). Diese Erkenntnisse belegen, dass der LCI multidimensional Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz des LCI bei Patienten mit CF, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Dadurch ermöglicht die frühe Kenntnis des LCI auch eine frühere Interventionsmöglichkeit und damit eine bessere Lebensqualität und Prognose über die Lebenszeit von CF-Patienten. Einem Verlust an Lungenfunktion kann damit frühzeitig entgegen gewirkt werden, womit gemessene Abweichungen des LCI vom Normalwert für den Patienten unmittelbar relevant sind (65).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des LCI<sub>2,5</sub> über 24 Wochen. Des Weiteren wird berichtet wie sich zweiwöchige Auswaschphase von Woche 24 bis Woche 26 auf die mittlere Veränderung auswirkt.

- **Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert ist ein wichtiger Parameter der Lungenfunktion und beschreibt die Obstruktion von Bronchiolen und Bronchien. Das FEV<sub>1</sub>% wird als Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinien der EMA für Arzneimittel bei der CF 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 (46). 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) (66). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor FEV<sub>1</sub>% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (67).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des FEV<sub>1</sub>% über 24 Wochen. Des Weiteren wird berichtet wie sich zweiwöchige Auswaschphase von Woche 24 bis Woche 26 auf die mittlere Veränderung auswirkt.

- **Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**

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 Re-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 reabsorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (68). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als physiologisch betrachtet werden (5). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen. Des Weiteren wird berichtet wie sich zweiwöchige Auswaschphase von Woche 24 bis Woche 26 auf die mittlere Veränderung auswirkt.

- **Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie demnach sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß der aktuellen Richtlinien der EMA (46). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (69). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV<sub>1</sub>% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV<sub>1</sub>% (69). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch 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 (67). Zudem wurde der BMI in früheren G-BA Beschlüssen zu Lumacaftor/Ivacaftor und zu Ivacaftor als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet (9, 10, 70, 71). Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des BMI sowie des BMI z-Score über 24 Wochen. Des

Weiteren wird berichtet wie sich zweiwöchige Auswaschphase von Woche 24 bis Woche 26 auf die mittlere Veränderung auswirkt.

- **Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24**

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende oder Verschlechterungen von Beschwerden und Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, einschließlich intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Mortalität (66, 72-75). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung (66). Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen das FEV<sub>1</sub> der CF-Patienten insgesamt schneller ab (66). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden (66, 72, 76). Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien als klinischer Wirksamkeitsendpunkt (77, 78). 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 (67). Im Rahmen der Bewertungen von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren und für 6- bis 11-jährige Kinder wurden pulmonale Exazerbationen schließlich als patientenrelevant anerkannt (9, 10).

Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie folgendermaßen definiert:

Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i.v.) und das Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien von Liste A oder mind. zwei Kriterien von Liste B zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:

Liste A:

- 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 -atelektase auf dem Röntgenbild
- Hämoptysis

Liste B:

- Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mind. 3 Tage)
- Neue oder verstärkte Geräusche bei der Auskultation (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)

Die Ergebnisdarstellung erfolgt durch die Anzahl der Patienten, bei denen bis Woche 24 mind. eine pulmonale Exazerbation aufgetreten ist sowie die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahre.

- **Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24**

Hospitalisierungen *per se* sind Ereignisse, die das Patientenleben unmittelbar beeinflussen und die daher patientenrelevant sind.

In der Studie wurden die Datumsangaben sowie die Gründe für die folgenden Hospitalisierungen erfasst:

- Anzahl geplanter Hospitalisierungen aufgrund von CF (z.B. prophylaktische Antibiotikatherapie)
- Anzahl aller ungeplanten Hospitalisierungen

Die Ergebnisdarstellung erfolgt durch die Anzahl der Patienten, bei denen bis Woche 24 mind. eine Hospitalisierung aufgrund von CF aufgetreten ist sowie die Anzahl der Hospitalisierungen pro Patientenjahre.

- **Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**

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 (79). Verbesserungen der FE-1 zeigen daher eine potentielle Verbesserung der Pankreasfunktion, welche sich wiederum unterstützend auf die ernährungsphysiologischen Status auswirkt.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des FE-1 Werts über 24 Wochen. Des Weiteren wird berichtet wie sich zweiwöchige Auswaschphase von Woche 24 bis Woche 26 auf die mittlere Veränderung auswirkt.

- **Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsins zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**

Wie FE-1 ist auch das immunreaktive Trypsin ein Marker für Pankreasinsuffizienz. Es wird im klinischen Alltag auch im Zuge eines Neugeborenen-Screenings für CF untersucht, wobei erhöhte Werte im Blut für das Vorliegen der Erkrankung sprechen (4). Verbesserungen des IRT zeigen daher eine potentielle Verbesserung der Pankreasfunktion, welche sich wiederum unterstützend auf die ernährungsphysiologischen Status auswirkt.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des IRT Werts über 24 Wochen. Des Weiteren wird berichtet wie sich zweiwöchige Auswaschphase von Woche 24 bis Woche 26 auf die mittlere Veränderung auswirkt.

- **Mortalität**

- **Mortalität**

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

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

- **Sicherheit und Verträglichkeit:**

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24**
- **Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24:**
  - **Erhöhte Transaminasenwerte**
  - **Respiratorische Symptome**
  - **Respiratorische Ereignisse**



Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß MedDRA, Version 20.0, 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
- 
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class (SOC) bis Woche 24**

Es werden in einem Extraabschnitt zu den Ergebnissen alle unerwünschten Ereignisse pro SOC berichtet, die bis Woche 24 gemeldet wurden. Die Darstellung dieser Ereignisse auf SOC-Ebene dient dazu, einen vergleichenden Überblick über das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lumacaftor/Ivacaftor zu ermöglichen. In die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse nicht direkt einbezogen.

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. die Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahre. Kontinuierliche Endpunkte werden anhand der (deskriptiven) mittleren Änderungen (inklusive Standardabweichung) zwischen Studienbeginn und -ende berichtet.

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 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.

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

<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.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

#### 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-Regressionsen 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 zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant, und im Studienbericht sind auch keine dargestellt.

Wegen der geringen Patientenzahl in dieser pädiatrischen Zielpopulation wurden zusätzliche Subgruppenanalysen nicht angestellt. Die im Dossier dargestellten Analysen für alle patientenrelevanten Endpunkte sind ohnehin bereits sowohl bezüglich des Körpergewichts der Kleinkinder stratifiziert dargestellt.

#### 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>.

<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.*

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.*
- *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.

---

<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.

### 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 4-6: 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
VX16-809-121	nein	ja	laufend	48 Wochen (randomisiert Part 1) + 48 Wochen (open label Part 2)	Part 1: LUM/IVA 100mg/125mg oral q12h (Patienten < 14 kg), LUM/IVA 150mg/188mg oral q12h (Patienten ≥ 14 kg), Placebo q12h oral Part 2: LUM/IVA 100mg/125mg oral q12h (Patienten < 14 kg), LUM/IVA 150mg/188mg oral q12h (Patienten ≥ 14 kg)

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.*

Es sind dem pharmazeutischen Unternehmer zum Informationsstand 26.11.2018 keine weiteren RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX16-809-121	laufenden Studie

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

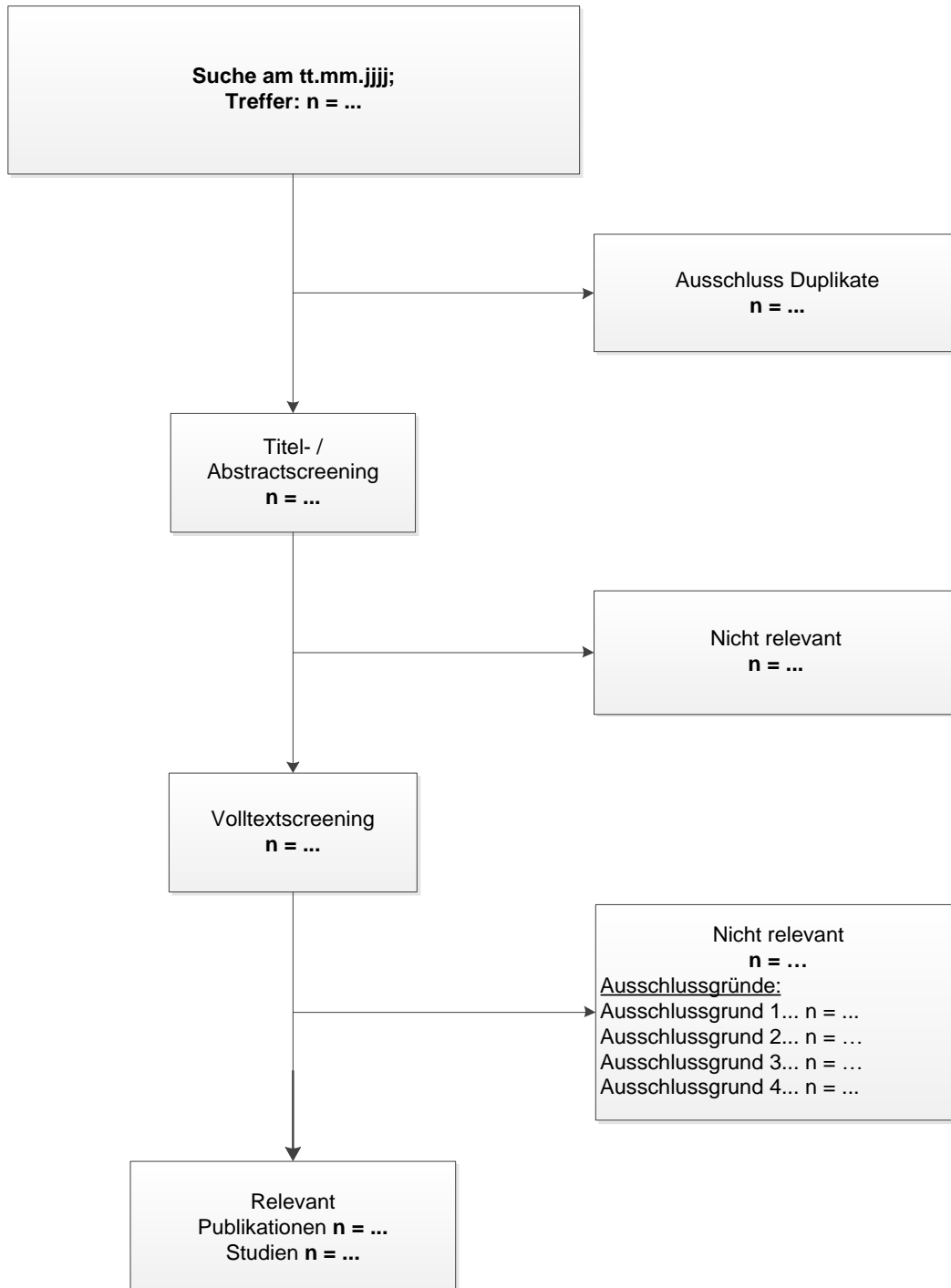
*durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*





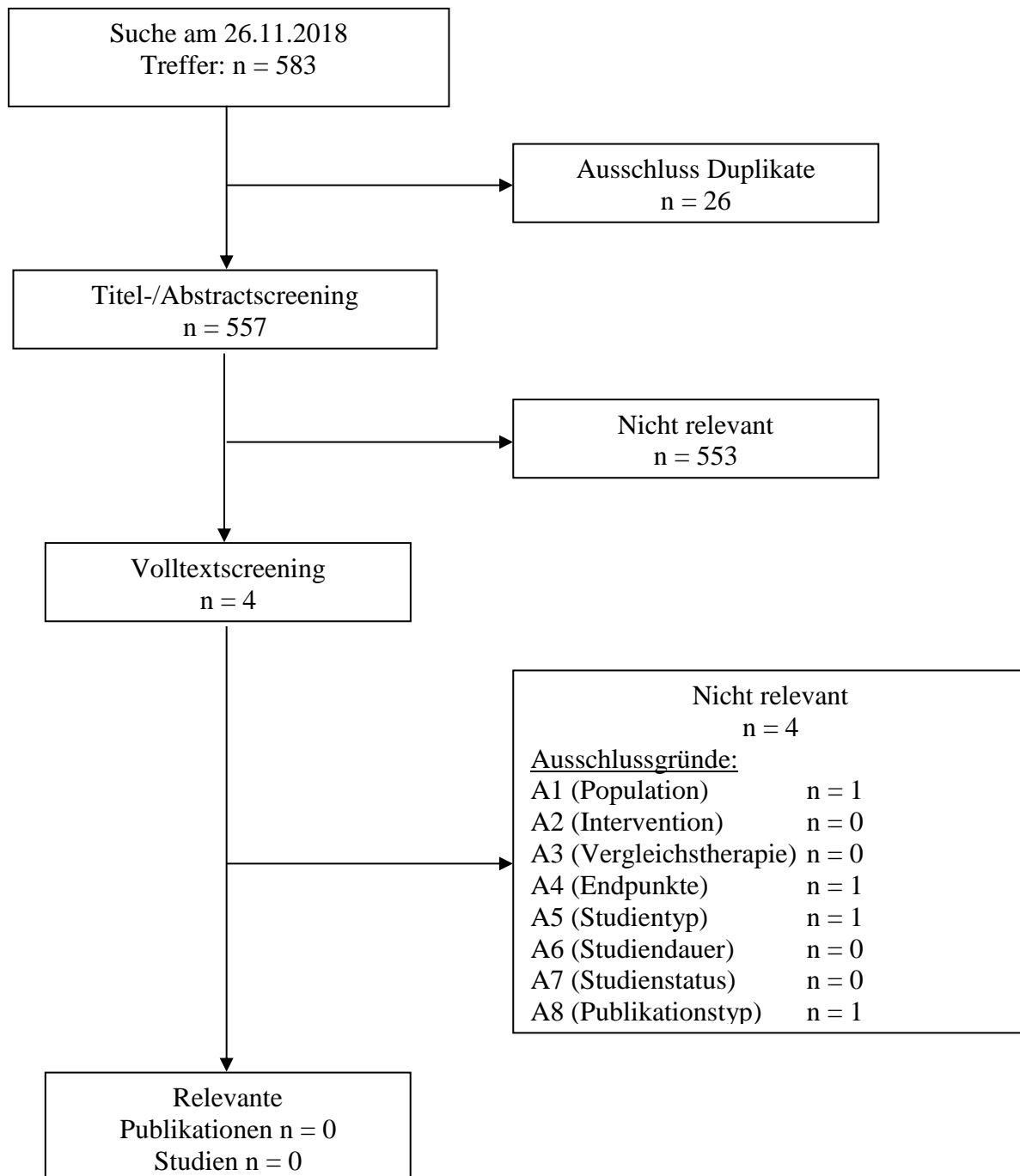


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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 4-6) 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 4-8: 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 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 26.11.2018 durchgeführt.

#### **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 4-9: 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.

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 0 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

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

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

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
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 4-13: 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 4-14: 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 4-15: 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 4-16: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
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 4-17: 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 werden keine Ergebnisse aus RCT dargestellt, da keine RCT im Indikationsgebiet vorliegt.

## 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht relevant.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 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 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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
VX15-809-115	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen (Part B)	LUM/IVA 100mg/125mg oral q12h (Patienten < 14 kg), LUM/IVA 150mg/188mg oral q12h (Patienten ≥ 14 kg)
VX16-809-116	nein	ja	laufend	96 Wochen	<i>Treatment cohort:</i> LUM/IVA 100mg/125mg oral q12h (Patienten < 6 Jahre und < 14 kg), LUM/IVA 150mg/188mg oral q12h (Patienten < 6 Jahre und ≥ 14 kg) LUM/IVA 200mg/250mg oral q12h (Patienten ≥ 6 Jahre)

Abkürzung: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden, LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 26.11.2018 ab.

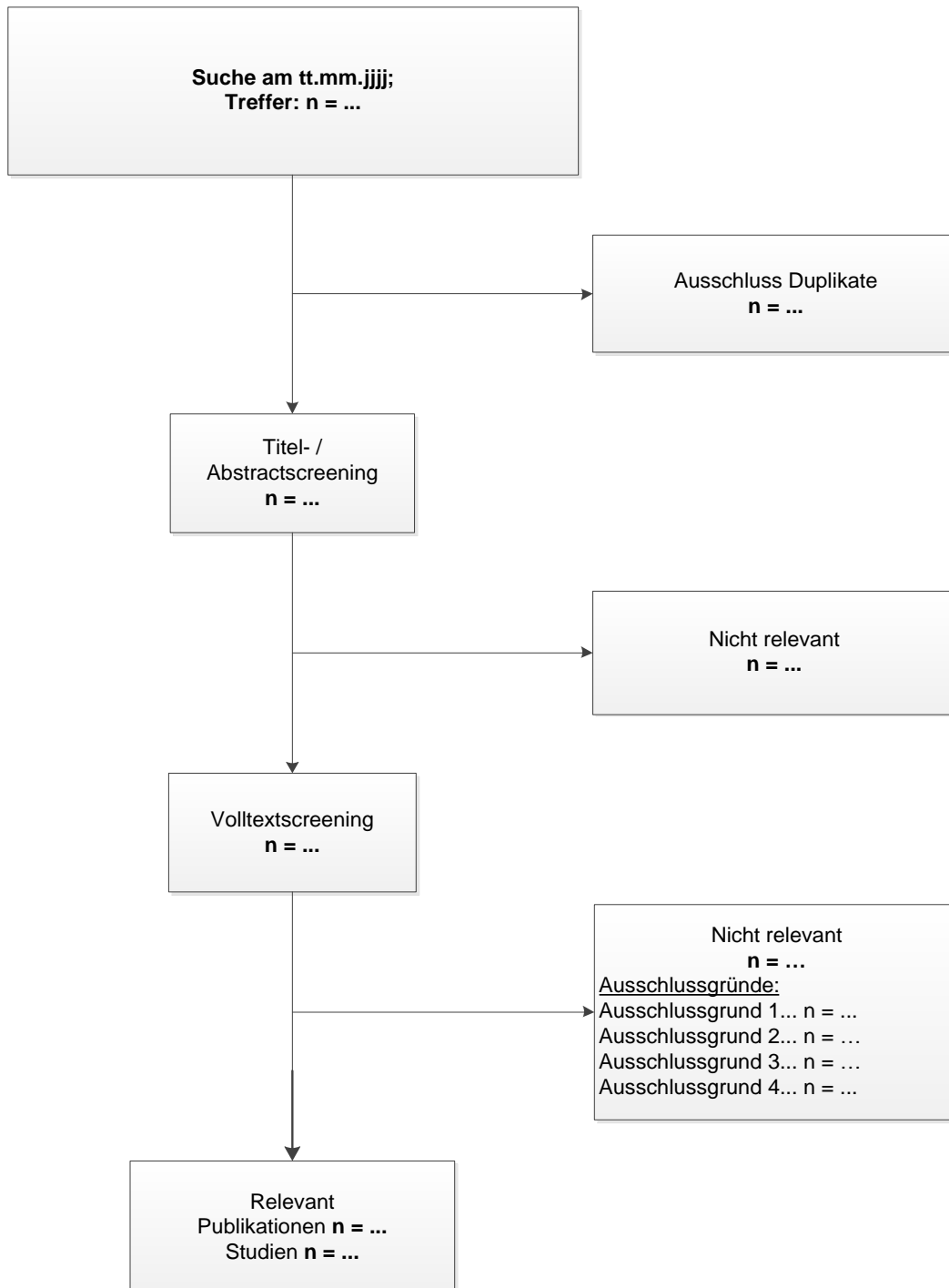
*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX16-809-116	laufenden Studie

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

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



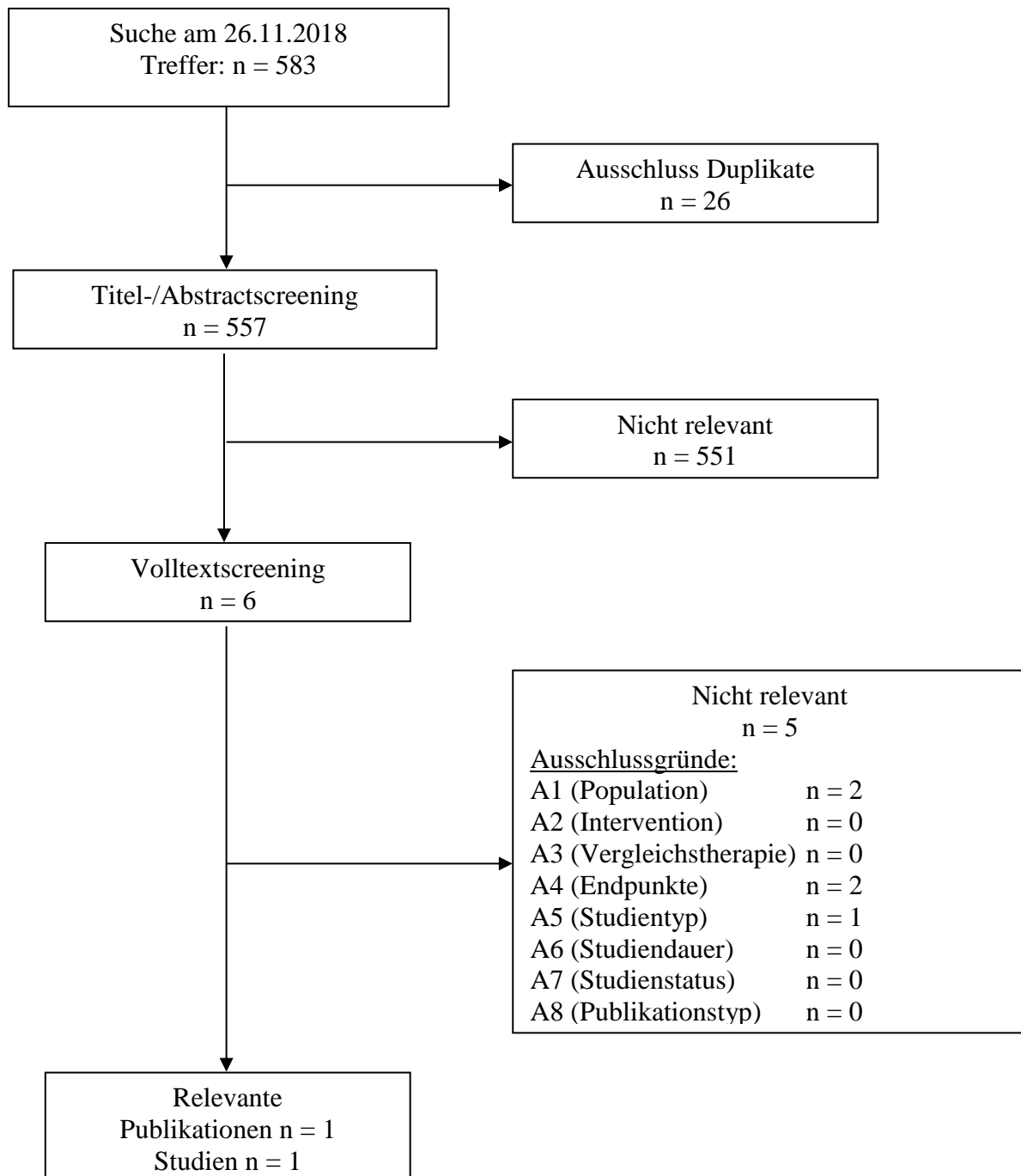


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-28: 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)
VX15-809-115	<b>ClinicalTrials.gov:</b> [NCT02797132] (80) <b>EU-CTR:</b> [2016-001004-33] (81) <b>WHO:</b> [NCT02797132] (82)	ja	ja	abgeschlossen

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

Die Suche in den Studienregistern wurde am 26.11.2018 durchgeführt. Ein Update der Recherche erfolgte am 26.11.2018.

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-29: 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])
VX15-809-115	ja	ja	nein	ja (83)	ja (80-82)	ja (84)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

#### **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 4-30: 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
VX15-809-115	Phase 3, einarmig, offen, 2-phasige Studiendurchführung (Part A und B)	Kleinkinder mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del Mutation sind	<b>Part A<sup>a</sup>:</b> LUM/IVA 100mg/125mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) bzw. 150mg/188mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) (Part A: n=12 insgesamt)  <b>Part B:</b> LUM/IVA 100mg/125mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) bzw. 150mg/188mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg) (Part B: n= 60 insgesamt)	<b>Part A<sup>a</sup>:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 15 Tage Safety Follow-Up: 10 Tage  <b>Part B:</b> Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Washout: 2 Wochen	<b>Part A<sup>a</sup>:</b> 5 Zentren in USA 05/2016 – 09/2016  <b>Part B:</b> 20 Zentren in Nordamerika 12/2016 – 09/2017	<b>Part A<sup>a</sup>:</b> Pharmakokinetik; Laborwerte, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, Spirometrie, unerwünschte Ereignisse  <b>Part B:</b> unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, Spirometrie; Schweißchlorid, Gewicht, BMI, Körpergröße, z-Scores (zu Gewicht, BMI, Körpergröße), pulmonale Exazerbationen, FEV <sub>1</sub> %, LCI, Laborwerte (fäkale Elastase-1, immunreaktives Trypsinogen)

Quelle: Studienbericht der Studie VX15-809-115

Abkürzungen: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden, LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor

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



Tabelle 4-31: 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.
VX15-809-115	LUM/IVA 100mg/125mg q12h (Körpergewicht < 14 kg) bzw. LUM/IVA 150mg/188mg q12h (Körpergewicht ≥ 14 kg)	Behandlungsdauer: 24 Wochen unter Beibehaltung der Vortherapie nach 24 Wochen erfolgt eine 2-wöchige Auswaschphase

Abkürzung: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX15-809-115 (Part B)	LUM/IVA 100mg/125mg N=19	LUM/IVA 150mg/188mg N=41	Total N=60
Geschlecht, n (%)			
männlich	10 (52,6)	21 (51,2)	31 (51,7)
weiblich	9 (47,4)	20 (48,8)	29 (48,3)
Alter [Jahre], n (%)			
< 3	14 (73,7)	5 (12,2)	19 (31,7)
≥ 3	5 (26,3)	36 (87,8)	41 (68,3)
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	16,0 ± 1,1	16,0 ± 1,0	16,0 ± 1,0
BMI z-Score, Mittelwert ± SD	-0,1 ± 0,9	0,3 ± 0,8	0,2 ± 0,8
Körpergewicht, Mittelwert ± SD [kg]	12,7 ± 1,0	17,1 ± 2,3	15,7 ± 2,8
Abstammung, n (%)			
kaukasisch	18 (94,7)	41 (100,0)	59 (98,3)
andere	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (1,7)
Ethnie, n (%)			
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (5,3)	2 (4,9)	3 (5,0)
andere	18 (94,7)	39 (95,1)	57 (95,0)
Region, n (%)			
Nordamerika	19 (100,0)	41 (100,0)	60 (100,0)
FEV <sub>1</sub> %, Mittelwert ± SD [%] <sup>a</sup>	n=1 95,6 ± 0,0	n=16 83,1 ± 10,8	n=17 83,8 ± 10,9
LCI <sub>2,5</sub> , Mittelwert ± SD [%] <sup>b</sup>	n=4 7,64 ± 0,94	n=20 9,29 ± 1,99	n=24 9,01 ± 1,94
Schweißchlorid, Mittelwert ± SD [mmol/L]	105,5 ± 8,0	106,0 ± 7,2	105,8 ± 7,4

Quelle: Tabellen 10-5 und 10-6 im Studienbericht der Studie VX15-809-115

Abkürzung: IVA = Ivacaftor, SD = Standardabweichung

<sup>a</sup> Spirometrie wurde ausschließlich bei Patienten ≥ 3 Jahre durchgeführt.<sup>b</sup> Der Gasauswaschtest wurde ausschließlich bei Patienten ≥ 3 Jahre und in ausgewählten Zentren durchgeführt.

Die Angaben in Tabelle 4-32 beziehen sich auf das *Safety Set* des Studienteils B. Alle patientenrelevanten Endpunkte werden ebenfalls für das *Safety Set* dargestellt. Da alle Patienten Studienmedikation erhielten, sind 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 homozygot bzgl. der F508del Mutation im CFTR-Gen sind. Die Kinder sind fast ausschließlich Kaukasier und obwohl alle Studienpatienten aus Nordamerika sind, gibt es keine Aspekte, die gegen eine sehr gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Im Folgenden sind in Tabelle 4-33, Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35 jeweils die Anzahl der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn (*Baseline*) sowie während des Studienverlaufs begleitend Antibiotika, Physiotherapie und inhalative Medikation erhalten haben.

Tabelle 4-33: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie VX15-809-115		
	Part B		
	LUM/IVA 100mg/ 125mg N=19	LUM/IVA 150mg/ 188mg N=41	Total N=60
<b>Antibiotika insgesamt</b>			
laufende Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>			
ja	2 (10,5)	7 (17,1)	9 (15,0)
nein	17 (89,5)	34 (82,9)	51 (85,0)
Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> von allen Patienten:			
ja	16 (84,2)	33 (80,5)	49 (81,7)
nein	3 (15,8)	8 (19,5)	11 (18,3)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:			
ja	14 (82,4)	26 (76,5)	40 (97,6)
<b>i.v. Antibiotika</b>			
laufende i.v. Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>			
ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	19 (100,0)	41 (100,0)	60 (100,0)

i.v. Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u>			
von allen Patienten:			
ja	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (3,3)
nein	19 (100,0)	39 (95,1)	58 (96,7)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:			
ja	0 (0,0)	2 (5,9)	2 (3,9)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (85)

Tabelle 4-34: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie VX15-809-115 Part B		
	LUM/IVA 100mg/125mg N=19	LUM/IVA 150mg/188mg N=41	Total N=60
laufende Physiotherapie <u>zu Studienbeginn</u>			
ja	16 (84,2)	34 (82,9)	50 (83,3)
nein	3 (15,8)	7 (17,1)	10 (16,7)
Patienten, die Physiotherapie <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (10,0)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (85)

Tabelle 4-35: Inhalative Medikation als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie VX15-809-115 Part B		
	LUM/IVA 100mg/125mg N=19	LUM/IVA 150mg/188mg N=41	Total N=60
<b>inhalative Medikation insgesamt</b>			
laufende inhalative Medikation <u>zu Studienbeginn</u>			
ja	16 (84,2)	39 (95,1)	55 (8,3)
nein	3 (15,8)	2 (4,9)	5 (91,7)
Patienten, die inhalative Medikation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (20,0)
<b>Mukolytika</b>			
laufende Mukolytika <u>zu Studienbeginn</u>			
ja	13 (68,4)	36 (87,8)	49 (81,7)
nein	6 (31,6)	5 (12,2)	11 (18,3)

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

Patienten, die Mukolytika <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	1 (16,7)	1 (20,0)	2 (18,2)
<b>Bronchodilatoren</b>			
laufende Bronchodilatation <u>zu Studienbeginn</u>			
ja	16 (84,2)	37 (90,2)	53 (88,3)
nein	3 (15,8)	4 (9,8)	7 (11,7)
Patienten, die Bronchodilatation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (14,3)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (85)

Außerdem erhielten alle Studien-Patienten sowohl vor, als auch während der Studie Pankreasenzyme.

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-36: 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			
VX15-809-115	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline und dem Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase bzw. für die folgenden zwei Wochen Follow-Up für die Studienpopulation prinzipiell kein hohes Verzerrungspotenzial besitzen. Das hohe Verzerrungspotenzial im Sinne der in der Dossier-Vorlage geforderten Einstufung besteht für den direkten Vergleich gegen eine Vergleichstherapie, was aber in der Studie nicht untersucht werden konnte.

Die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BST bei CF-Patienten ab 6 Jahren die homozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind, ist bereits abgeschlossen und ergab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (9, 10). Das Ziel der hier dargestellten Studie VX15-809-115 war es vor diesem Hintergrund, die Sicherheit und Verträglichkeit der dem Körpergewicht angepassten 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 zu sehen sind. 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. Jedoch gilt für die einzelnen Endpunkte analog wie auf Studienebene, dass sie bezüglich des Studienziels und der Beschreibung der Vorher-Nachher-Änderungen - und damit für vergleichende Beurteilung der Effekte zu den RCT-Ergebnissen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind - prinzipiell nicht hochverzerrt sind.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie VX15-809-115 Part B
Morbidität: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase	ja <sup>a</sup>
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase	ja <sup>a</sup>
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase	ja
Morbidität: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase	ja
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase	ja
Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24	ja
Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24	ja
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase	ja
Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsins zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase	ja
Mortalität bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class bis Woche 24	ja

<sup>a</sup> wurde ausschließlich bei Patienten ab 3 Jahren erhoben

Für alle in Tabelle 4-37 aufgeführten Endpunkte werden die Ergebnisse des Studienteils B (Part B) über 24 Wochen Behandlungsdauer berichtet; dies wird im Folgenden nicht wiederholt erwähnt.

**4.3.2.3.3.1 Morbidität: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> zu Woche 24 und nach  
zweiwöchiger Auswaschphase – 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 „Morbidity: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Der <i>Lung Clearance Index</i> (LCI) gilt als Marker für Veränderungen in den kleinsten Atemwegen (membranöse Bronchiolen). Der LCI wird mittels des sog. <i>Multiple-Breath Washout Tests</i> (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Hierbei atmet der Patient zunächst Stickstoff (N<sub>2</sub>) und anschließend reine Atemluft ein. Gemessen wird dann, wie viele Atemzüge nötig sind bis der Stickstoff „ausgewaschen“ ist, d.h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI<sub>2,5</sub> gibt die Anzahl der Atemmanöver an, bis nur noch 2,5% (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind.</p> <p>Der LCI wurde ausschließlich bei Patienten gemessen, die zum Zeitpunkt des Screenings mind. drei Jahre alt waren und von denen die Einwilligung der Eltern über die Teilnahme an der LCI-Substudie vorlag.</p> <p>In der Studie wurden zu Studienbeginn, zu Woche 4, 24 und 26 jeweils mehrere Messungen durchgeführt anhand derer Ergebnisse ein LCI<sub>2,5</sub>-Wert bestimmt wurde.</p> <p>Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen Bronchodilatators (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Atrovent®) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte.</li> </ul> <p>Während der Screeningphase konnte der MBW-Test sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollte der MBW-Test vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls der MBW-Test des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite ein MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.</li> <li>• Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.</li> <li>• Jeder MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Der MBW-Test sollte jeweils vor der spirometrischen Untersuchung durchgeführt werden.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach der Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Safety Set</i> derjenigen Patienten, die zum Screening-Zeitpunkt mind. drei Jahre alt waren und für die die Einwilligung über die Teilnahme an der LCI-Substudie vorlag.</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: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD 95%-KI, p-Wert	N	Mittelwert + SD 95%-KI, p-Wert
LUM/IVA 100mg/125mg	4	7,64±0,94	3	7,49±0,95	4	8,71±1,76	3	0,27±0,48 [-0,93; 1,48], p=0,432	4	-1,07±1,63 [-1,52; 3,66], p=0,280
LUM/IVA 150mg/188mg	20	9,29±1,99	18	8,44±1,57	12	8,47±1,39	14	-0,76±1,19 [-1,45; -0,08], p=0,032	11	-0,26±1,04 [-0,96; 0,44], p=0,435
Total	24	9,01±1,94	21	8,31±1,52	16	8,53±1,43	17	-0,58±1,16 [-1,17; 0,02], p=0,056	15	0,10±1,31 [-0,63; 0,82], p=0,776
Quelle: Tab. 14.2.2.6.1b im Studienbericht										
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall										

Der  $LCI_{2,5}$  wurde im Rahmen einer Substudie in ausgewählten Zentren bei den Kindern erhoben, die beim Screening mindestens 3 Jahre alt waren. Für die Patienten, die mindestens 14 kg wogen und somit im Stratum der höheren Dosierung waren, sinken die mittleren Werte zu Woche 24 statistisch signifikant um 0,76 Atemzüge ( $p=0,032$ ). Nach der zweiwöchigen Auswaschphase steigen die mittleren  $LCI_{2,5}$ -Werte wieder an – der Unterschied zu Baseline beträgt dann lediglich -0,26 Atemzüge. Insgesamt ist ein Absenken des Parameters während der 24-wöchigen Behandlungsphase zu erkennen (entspricht einer verbesserten *Lung Clearance*), welches im Stratum der Kinder mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg zu Baseline statistische Signifikanz erreicht. Nach zweiwöchiger Auswaschphase von LUM/IVA gleichen sich die  $LCI_{2,5}$ -Werte wieder an die Werte zu Baseline an (Änderung versus Baseline nicht mehr statistisch signifikant), womit untermauert wird, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen Behandlungseffekt von LUM/IVA zurückführen lässt.

Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten die jeweiligen Zeitpunkte nach 24 bzw. nach 26 Wochen (*follow-up* Zeitpunkt) erreicht haben und daher die mittleren Änderungen zu diesen Zeitpunkten gegenüber Baseline (nur auswertbar für Patienten, die jeweils Baseline und einen Wert nach 24 bzw. 26 Wochen vorliegen haben) nicht den Änderungen der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten entsprechen.

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

**4.3.2.3.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – 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 „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) erfolgte zu Studienbeginn sowie zu Tag 15, Woche 4, 8, 16, 24 und 26 gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Die spirometrische Untersuchung wurde ausschließlich bei Patienten durchgeführt, die zum Zeitpunkt des Screenings mind. 3 Jahre alt waren.</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 Bronchodilatators (z.B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (Atrovent®) 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>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.</li> <li>• Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.</li> <li>• Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte mittels tabellierter Normwerte, die von der <i>Global Lung Initiative</i> ermittelt wurden (86). Die spirometrischen Daten wurden einer zentralen Qualitätskontrolle unterzogen.</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 sowie zu Woche 26 (nach der Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das <i>Safety Set</i> derjenigen Patienten, die zum Screening-Zeitpunkt mind. drei Jahre alt waren.</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: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [%]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [%]
LUM/IVA 100mg/125mg	1	95,6±0,0	0	-	0	-	0	-	0	-
LUM/IVA 150mg/188mg	16	83,1±10,8	12	86,1±10,1	11	84,2±9,7	12	0,5±11,6 [-20,2; 18,5], p=0,883	11	-2,8±13,5 [-11,8; 6,3], p=0,507
Total	17	83,1±10,8	12	86,1±10,1	11	84,2±9,7	12	0,5±11,6 [-20,2; 18,5], p=0,883	11	-2,8±13,5 [-11,8; 6,3], p=0,507
Quelle: Tab. 14.2.2.4b im Studienbericht										
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall										

Da die Spirometrie ausschließlich bei den Kindern ab drei Jahren durchgeführt wurde, liegen für das Stratum der niedrigen Dosierung, Kinder leichter als 14 kg, keine verwertbaren Daten vor. Für die Patienten im Stratum der höheren Dosierung steigen die mittleren Werte bis Woche 24 um absolut 0,5 % an. Nach zweiwöchiger Auswaschphase von LUM/IVA sinken sie um im Mittel knapp drei Prozentpunkte und gleichen sich somit wieder an die Werte zu Baseline an. Damit wird deutlich, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen Behandlungseffekt von LUM/IVA zurückführen lässt. Die Änderungen sind bei sehr geringer Fallzahl jedoch jeweils nicht statistisch signifikant.

Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten die jeweiligen Zeitpunkte nach 24 bzw. nach 26 Wochen (*follow-up* Zeitpunkt) erreicht haben und daher die mittleren Änderungen zu diesen Zeitpunkten versus Baseline (nur auswertbar für Patienten, die jeweils Baseline und einen Wert nach 24 bzw. 26 Wochen vorliegen haben) nicht den Änderungen der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten entsprechen.



#### 4.3.2.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – 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: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Zu Studienbeginn sowie zu Woche 4, 8, 24 und 26 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Es wurden jeweils zwei Proben genommen (d.h. eine pro Arm). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</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 Schweißchloridkonzentration von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach der Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des <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 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [mmol/l]
LUM/IVA 100mg/125mg	19	105,5±8,0	18	72,4±14,4	17	107,3±9,2	18	-33,5±14,5 [-40,7; -26,3], p<0,001	17	0,9±11,2 [-4,9; 6,6], p=0,758
LUM/IVA 150mg/188mg	37	106,0±7,2	34	75,4±15,9	33	107,6±8,6	31	-30,7±14,0 [-35,8; -25,5], p<0,001	30	0,7±7,6 [-2,1; 3,6], p=0,600
Total	56	105,8±7,4	52	74,4±15,3	50	107,5±8,7	49	-31,7±14,0 [-35,8; -25,5], p<0,001	47	0,8±8,9 [-1,8; 3,4], p=0,554
Quelle: Tab. 14.2.1.1.1b im Studienbericht										
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall										

In beiden Strata sowie insgesamt sinken unter LUM/IVA die Schweißchlorid-Werte bis Woche 24 um im Mittel ca. 30 mmol/l. Diese Änderungen sind in jedem Stratum und insgesamt jeweils statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Änderungen zu Woche 24 gegenüber Baseline sind auch in beiden Strata sehr gut vergleichbar, was ein deutliches Indiz dafür ist, dass die beiden gewichtsangepassten Dosierungen von LUM/IVA zu sehr gut vergleichbaren Behandlungseffekten beitragen und also adäquat bestimmt worden sind. Mit dieser Größe der Senkung der Schweißchlorid-Konzentration erreichen die Kleinkinder nach 24 Wochen Behandlung mit LUM/IVA Werte, die im Mittel nur noch gering oberhalb der Grenze zu einer normalen Schweißchlorid-Konzentration liegen (60 mmol/l), obwohl sie zu Baseline deutlich pathologische Werte aufwiesen. Damit sind diese prä-post Behandlungseffekte auch klinisch relevant.

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von LUM/IVA gleichen sich die Schweißchlorid-Werte wieder an die Werte zu Baseline an (Änderung versus Baseline nicht mehr statistisch signifikant), womit untermauert wird, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen kausalen Behandlungseffekt von LUM/IVA zurückführen lässt.

Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten die jeweiligen Zeitpunkte nach 24 bzw. nach 26 Wochen (*follow-up* Zeitpunkt) erreicht haben und daher die mittleren Änderungen zu diesen Zeitpunkten versus Baseline (nur auswertbar für Patienten, die jeweils Baseline und einen Wert nach 24 bzw. 26 Wochen vorliegen haben) nicht den Änderungen der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten entsprechen.

#### 4.3.2.3.4 Morbidität: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – 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: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe sowie nur leichte Kleidung tragen.</p> <p>Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach der Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <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 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	Mittelwert ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	N	Mittelwert ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	N	Mittelwert ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [kg/m <sup>2</sup> ]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [kg/m <sup>2</sup> ]
LUM/IVA 100mg/125mg	19	15,99±1,07	19	16,21±0,94	19	16,01±0,95	19	0,22±0,78 [-0,16; 0,59], p=0,236	19	0,02±0,74 [-0,34; 0,37], p=0,916
LUM/IVA 150mg/188mg	41	15,98±1,03	38	16,28±1,01	38	16,18±0,93	38	0,29±0,75 [0,05; 0,54], p=0,020	38	0,19±0,61 [-0,01; 0,39], p=0,059
Total	60	15,98±1,03	57	16,26±0,98	57	16,12±0,93	57	0,27±0,75 [0,07; 0,47], p=0,009	57	0,13±0,65 [-0,04; 0,31], p=0,126
Quelle: Tab. 14.2.1.2.1b im Studienbericht										
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall										

In beiden Strata sowie insgesamt steigen die mittleren Werte des BMI bis Woche 24 um ca. 0,2 bis 0,3 kg/m<sup>2</sup>. Diese Änderungen sind für das Stratum mit der höheren Dosierung (Kinder, die mindestens 14 kg schwer waren) sowie insgesamt jeweils statistisch signifikant (p=0,020 bzw. p=0,009). Nach der zweiwöchigen Auswaschphase sinken die mittleren Änderungen wieder.

Die Änderungen zu Woche 24 gegenüber Baseline sind auch in beiden Strata sehr gut vergleichbar, was ein deutliches Indiz dafür ist, dass die beiden gewichtsangepassten Dosierungen von LUM/IVA zu sehr gut vergleichbaren Behandlungseffekten beitragen und folglich adäquat bestimmt worden sind. Die statistische Signifikanz wird im Stratum der Kinder < 14 kg primär wegen der geringen Fallzahl nicht erreicht. Diese erreichten prä-post Behandlungseffekte hinsichtlich des BMI sind als klinisch relevant anzusehen, insbesondere unter Beachtung des sehr niedrigen mittleren BMI bei Baseline von knapp 16 kg/m<sup>2</sup>.

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von LUM/IVA gleichen sich die BMI-Werte wieder an die Werte zu Baseline an (Änderung versus Baseline nicht mehr statistisch signifikant), womit untermauert wird, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen Behandlungseffekt von LUM/IVA zurückführen lässt. Es ist plausibel, dass BMI-Werte über zwei Wochen dabei nicht abrupt auf den Ausgangswert zurückfallen, weshalb die beobachtete ca. Halbierung des über 24 Wochen erreichten Verbesserung umso deutlicher untermauert, dass es sich dabei höchstwahrscheinlich um einen kausalen Behandlungseffekt von LUM/IVA handelt.

Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten die jeweiligen Zeitpunkte nach 24 bzw. nach 26 Wochen (*follow-up* Zeitpunkt) erreicht haben und daher die mittleren Änderungen zu diesen Zeitpunkten versus Baseline (nur auswertbar für Patienten, die jeweils Baseline und einen Wert nach 24 bzw. 26 Wochen vorliegen haben) nicht den Änderungen der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten entsprechen.

#### 4.3.2.3.3.5 Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – 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: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Die Messung des BMI erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt.</p> <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 BMI z-Score berechnet sich nach folgender Formel:</p> $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$ <p>X ist hierbei der BMI. L, M und S sind der vom <i>Centers of Disease Control and Prevention (CDC)</i> online gestellten Tabelle (s.o.) zu entnehmen.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des BMI z-Score von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach der Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</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: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert
LUM/IVA 100mg/125mg	19	-0,10±0,85	19	0,26±0,76	19	0,12±0,78	19	0,36±0,67 [0,03; 0,68], p=0,032	19	0,22±0,64 [-0,09; 0,52], p=0,158
LUM/IVA 150mg/188mg	41	0,30±0,76	38	0,55±0,76	38	0,50±0,64	38	0,26±0,53 [0,09; 0,44], p=0,004	38	0,21±0,46 [0,06; 0,36], p=0,007
Total	60	0,17±0,80	57	0,45±0,76	57	0,37±0,71	57	0,29±0,57 [0,14; 0,45], p<0,001	57	0,21±0,52 [0,08; 0,35], p=0,003
Quelle: Tab. 14.2.1.2.2b im Studienbericht										
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall										

In beiden Strata sowie insgesamt steigen die mittleren Werte des BMI z-Scores bis Woche 24 um 0,26 bis 0,36. Diese Änderungen sind jeweils statistisch signifikant ( $p=0,032$ ,  $p=0,004$  bzw.  $p<0,001$ ). Nach der zweiwöchigen Auswaschphase sinken die mittleren Änderungen wieder, wobei diese auch für das Stratum der höheren Dosierung sowie insgesamt dennoch statistisch signifikant gegenüber Baseline sind.

Die Änderungen zu Woche 24 gegenüber Baseline sind auch in beiden Strata sehr gut vergleichbar, was ein deutliches Indiz dafür ist, dass die beiden gewichtsangepassten Dosierungen von LUM/IVA zu sehr gut vergleichbaren Behandlungseffekten beitragen und somit adäquat bestimmt worden sind. Diese erreichten prä-post Behandlungseffekte hinsichtlich des BMI z-Scores sind als klinisch relevant anzusehen.

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von LUM/IVA gleichen sich die Werte im BMI z-Score wieder an die Werte zu Baseline an. Der Rückgang ist beim BMI z-Score jedoch nicht so deutlich ausgeprägt, so dass im Stratum mit dem höheren Körpergewicht und für alle Studienpatienten die statistische Signifikanz der Verbesserung noch bestehen bleibt. Trotzdem unterstreicht der Rückgang, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen kausalen Behandlungseffekt von LUM/IVA zurückführen lässt. Es ist plausibel, dass die Werte des BMI z-Scores über zwei Wochen dabei nicht abrupt auf den Ausgangswert zurückfallen.

Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten die jeweiligen Zeitpunkte nach 24 bzw. nach 26 Wochen (*follow-up* Zeitpunkt) erreicht haben und daher die mittleren Änderungen zu diesen Zeitpunkten versus Baseline (nur auswertbar für Patienten, die jeweils Baseline und einen Wert nach 24 bzw. 26 Wochen vorliegen haben) nicht den Änderungen der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten entsprechen.

#### 4.3.2.3.6 Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis 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 4-48: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen (PE) bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert: Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i.v.) und das Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien von Liste A oder mind. zwei Kriterien von Liste B zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <p><u>Liste A:</u></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> </ul> <p><u>Liste B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mind. 3 Tage)</li> <li>• Neue oder verstärkte Geräusche bei der Auskultation (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 ist die Rate der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 24 dargestellt sowie die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahre.</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 4-49: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen (PE) bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	LUM/IVA 100mg/125mg N=19	LUM/IVA 150mg/188mg N=41	Total N=60
Anzahl Patienten mit PE	3 (15,8%)	15 (36,6%)	18 (30,0%)
Anzahl PE	5	20	25
Anzahl Patientenjahre	9,5	19,6	29,1
Anzahl PE pro Patientenjahre			
Mittelwert ± SD	0,54 ± 1,51	1,07 ± 1,77	0,90 ± 1,70
Median (Min - Max)	0 (0 – 6,18)	0 (0 – 7,81)	0 (0 – 7,81)
Quelle: Tab. 14.2.2.1.2b im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum			

Knapp ein Drittel der Patienten erfuhr im Studienverlauf (d.h. über 24 Wochen) eine pulmonale Exazerbation, im Stratum der höheren Dosierung (d.h. der im Mittel älteren Kinder mit einem Körpergewicht > 14 kg) ist der Anteil mit 36,6 % deutlich höher als im Stratum der niedrigen Dosierung (15,8 %), d.h. bei den im Mittel jüngeren Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 14 kg. Die mittlere Anzahl pro Patientenjahre beträgt 1,07 bzw. 0,54 in den jeweiligen Strata.

Da die Definition einer PE bei diesen Kleinkindern abweicht von den Definitionen, die bei Patienten ab 6 Jahren oder ab 12 Jahren in den Studien mit LUM/IVA angewandt wurden, ist ein direkter Vergleich zu diesen Teilpopulationen im Indikationsgebiet hier wenig aussagekräftig.

#### 4.3.2.3.3.7 Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis 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 4-50: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Die Patienten wurden zu jedem Studienbesuch nach geplanten und ungeplanten Hospitalisierungen gefragt, die länger als 24 Stunden andauerten. Es wurden die Datumsangaben sowie die Gründe der Hospitalisierung dokumentiert und dabei die folgenden Informationen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl geplanter Hospitalisierungen aufgrund von CF (z.B. prophylaktische Antibiotikatherapie)</li> <li>• Anzahl aller ungeplanten Hospitalisierungen</li> <li>• Anzahl der Tage aller ungeplanter Hospitalisierungen</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt ist die Rate der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24 dargestellt sowie die Anzahl der Hospitalisierungen pro Patientenjahre.</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 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

<b>Studie</b> <b>VX15-809-115 Part B</b>	<b>LUM/IVA</b> <b>100mg/125mg</b> <b>N=19</b>	<b>LUM/IVA</b> <b>150mg/188mg</b> <b>N=41</b>	<b>Total</b> <b>N=60</b>
Anzahl Patienten mit Hospitalisierungen	1 (5,3%)	3 (7,3%)	4 (6,7%)
Anzahl Hospitalisierungen	1	3	4
Anzahl Patientenjahre	9,5	19,6	29,1
Anzahl Hospitalisierungen pro Patientenjahre			
Mittelwert ± SD	0,11 ± 0,46	0,24 ± 1,00	0,20 ± 0,86
Median (Min - Max)	0 (0 – 2,01)	0 (0 – 5,79)	0 (0 – 5,79)
Quelle: Tab. 14.2.2.1.2b im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum			

Nur für sehr wenige der Patienten war eine Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen im Studienverlauf über 24 Wochen erforderlich: der Anteil beträgt insgesamt 6,7 % aller Patienten und ist über die beiden Strata des Körpergewichts hinweg weitgehend vergleichbar. Die mittlere Anzahl pro Patientenjahre unterscheidet sich mit 0,11 bzw. 0,24 zwischen den beiden Strata im gleichen Sinne, wie bei den zuvor dargestellten pulmonalen Exazerbationen. Für alle Patienten ergibt sich eine sehr niedrige mittlere Ereignisdichte von 0,20 Hospitalisierungen wegen CF-Ereignissen pro Patientenjahr.

#### 4.3.2.3.3.8 Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – 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 „Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Zu jedem Studienbesuch erfolgte die Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung des fäkalen Elastase-1 Werts. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.</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 sowie zu Woche 26 (nach der Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des <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 „Morbidity: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	Mittelwert ± SD [µg/g]	N	Mittelwert ± SD [µg/g]	N	Mittelwert ± SD [µg/g]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [µg/g]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [µg/g]
LUM/IVA 100mg/125mg	16	8,0±1,9	14	58,6±91,8	14	13,2±14,6	12	38,4±76,1 [-9,9; 86,7], p=0,108	12	2,5±11,2 [-4,6; 9,6], p=0,457
LUM/IVA 150mg/188mg	32	15,7±25,1	28	70,1±107,0	27	30,0±74,0	23	60,0±94,0 [19,3; 100,7], p=0,006	23	19,3±71,3 [-11,5; 50,1], p=0,208
Total	48	13,1±20,7	42	66,3±101,2	41	24,3±60,8	35	52,6±87,8 [22,5; 82,7], p=0,001	35	13,5±58,3 [-6,5; 33,6], p=0,178
Quelle: Tab. 14.2.2.2.1b im Studienbericht										
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall										



In beiden Strata sowie insgesamt steigen die Werte der fäkalen Elastase-1 bis Woche 24 um im Mittel ca. 40 bis 60 µg/g. Diese Änderungen sind jeweils statistisch signifikant für das Stratum der höheren Dosierung sowie insgesamt ( $p=0,006$  bzw.  $p=0,001$ ). Eine Verbesserung der exokrinen Pankreasfunktion, erkennbar durch die hier gezeigte Erhöhung der fäkalen Elastase-1, ist in dieser Population von Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren als klinisch relevant einzuschätzen. FE-1 Werte  $< 50$  µg/g gelten als Zeichen einer schweren Pankreasinsuffizienz, während Werte  $> 200$  µg/g mit einer Pankreassuffizienz vereinbar sind.

Bei vier Patienten wurden zu Woche 24 Werte  $> 200$  µg/g beobachtet. Der mittlere Anstieg der FE-1 Werte über beide Strata und insgesamt deutet auf einen positiven Behandlungseffekt von LUM/IVA auf die exokrine Pankreasfunktion. Auch wenn der klinische Schwellenwert zur Pankreassuffizienz nur von einer Minderheit der Patienten erreicht wird, ist diese Beobachtung relevant bei einer Patientenpopulation, die bereits in einem sehr frühen Kleinkindalter eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz entwickelt, die im weiteren Krankheitsverlauf irreversibel wird.

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von LUM/IVA gleichen sich die Werte der fäkalen Elastase-1 wieder an die Werte zu Baseline an (Änderung versus Baseline nicht mehr statistisch signifikant), womit untermauert wird, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen kausalen Behandlungseffekt von LUM/IVA zurückführen lässt.

Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten die jeweiligen Zeitpunkte nach 24 bzw. nach 26 Wochen (*follow-up* Zeitpunkt) erreicht haben und daher die mittleren Änderungen zu diesen Zeitpunkten versus Baseline (nur auswertbar für Patienten, die jeweils Baseline und einen Wert nach 24 bzw. 26 Wochen vorliegen haben) nicht den Änderungen der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten entsprechen.

#### 4.3.2.3.3.9 Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase – 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 „Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Zu jedem Studienbesuch erfolgte die Sammlung von Blutproben zu Bestimmung des immunreaktiven Trypsinogen (IRT). Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.</p> <p>Das IRT wird in ng/ml gemessen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der IRT-Werte von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach der Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des <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 4-55: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	Mittelwert ± SD [µg/ml]	N	Mittelwert ± SD [µg/ml]	N	Mittelwert ± SD [µg/ml]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [µg/ml]	N	Mittelwert ± SD 95%-KI, p-Wert [µg/ml]
LUM/IVA 100mg/125mg	17	540,0±477,7	19	280,8±378,1	19	460,5±466,7	17	-230,8±368,7 [-420,3; -41,2], p=0,020	17	-32,8±266,9 [-170,0; 104,5], p=0,620
LUM/IVA 150mg/188mg	38	183,9±188,8	35	124,7±124,4	36	285,4±336,9	32	-76,3±153,8 [-131,7; -20,8], p=0,009	34	100,3±226,1 [21,4; 179,2], p=0,014
Total	55	294,0±345,9	54	179,7±253,3	55	345,9±391,4	49	-129,9±257,1 [-203,7; -56,0], p=0,001	51	55,9±246,0 [-13,3; 125,1], p=0,111
Quelle: Tab. 14.2.2.2.3b im Studienbericht										
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall										

In beiden Strata sowie insgesamt sinken die mittleren Werte des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) bis Woche 24 um ca. 80 µg/ml (höhere Dosierung) bis 230 µg/ml (niedrige Dosierung). Diese Änderungen sind jeweils ( $p=0,009$  bzw.  $p=0,020$ ) und auch im Gesamtkollektiv ( $p=0,001$ ) statistisch signifikant.

Bei der CF steigt IRT an, wenn es durch das zähflüssige Pankreassekret zu einer Obstruktion der Ausführungsgänge der Pankreasdrüsen kommt, wodurch es zu einem Anstieg des Trypsinogen (ein Verdauungsenzym) in der Blutbahn kommt. Somit ist IRT ein direkter Marker des Pankreasgewebstress. Da dies bereits sehr früh im Leben der Patienten passiert, ist der IRT ein wesentlicher Bestandteil des Neugeborenen-Screening auf CF – Werte oberhalb des 99. Perzentils gelten als starker Hinweis auf das Vorliegen einer CF (87). Eine Reduktion des Pankreasgewebstress durch LUM/IVA, erkennbar durch die hier gezeigte Senkung des IRT, ist in dieser Population von Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren auch als klinisch relevant einzuschätzen.

Nach der zweiwöchigen Auswaschphase steigen die mittleren IRT-Werte wieder an. Für das fallzahlmäßig größere Stratum der Kinder mit dem höheren Körpergewicht, ist der mittlere IRT-Wert am Ende der Auswaschphase sogar höher, als der bei Baseline und dieser „Rebound-Effekt“ ist sogar statistisch signifikant ( $p=0,014$ ). Mit diesen Trends wird untermauert, dass sich die prä-post-Änderungen des IRT während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen kausalen Behandlungseffekt von LUM/IVA zurückführen lassen.

Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten die jeweiligen Zeitpunkte nach 24 bzw. nach 26 Wochen (*follow-up* Zeitpunkt) erreicht haben und daher die mittleren Änderungen zu diesen Zeitpunkten versus Baseline (nur auswertbar für Patienten, die jeweils Baseline und einen Wert nach 24 bzw. 26 Wochen vorliegen haben) nicht den Änderungen der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten entsprechen.

**4.3.2.3.3.10 Mortalität bis 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 4-56: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <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 „Mortalität bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	LUM/IVA 100mg/125mg N=19	LUM/IVA 150mg/188mg N=41	Total N=60
Anzahl Todesfälle, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Quelle: Tab. 12-4 im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl			

Es sind keine Todesfälle während der Studiendurchführung aufgetreten.

#### 4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis 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 4-58: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.  Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <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 4-59: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie	LUM/IVA 100mg/125mg N=19	LUM/IVA 150mg/188mg N=41	Total N=60
VX15-809-115 Part B			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (100,0%)	40 (97,6%)	59 (98,3%)
Quelle: Tab. 12-4 im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl			

Für fast alle Patienten (98,3 %) wurden unerwünschte Ereignisse gemeldet.

#### 4.3.2.3.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis 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 4-60: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte der CTCAE ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) Terminologie, Version 4.0. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potentiell lebensbedrohlich“.  Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <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 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

<b>Studie</b> <b>VX15-809-115 Part B</b>	<b>LUM/IVA</b> <b>100mg/125mg</b> <b>N=19</b>	<b>LUM/IVA</b> <b>150mg/188mg</b> <b>N=41</b>	<b>Total</b> <b>N=60</b>
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5%)	3 (7,3%)	5 (8,3%)
Quelle: Tab. 12-4 im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl			

Schwere unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 traten bei ca. 8 % der Patienten auf.

Dies ist eine sehr ausgeprägte Reduktion der berichteten hohen Rate an jedwedem unerwünschtem Ereignis im Studienverlauf und zeigt, dass ca. 90% der Kinder unerwünschte Ereignisse maximal vom Grad 1 oder 2 hatten.



#### 4.3.2.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis 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 4-62: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Anzahl 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>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <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 4-63: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

<b>Studie</b> <b>VX15-809-115 Part B</b>	<b>LUM/IVA</b> <b>100mg/125mg</b> <b>N=19</b>	<b>LUM/IVA</b> <b>150mg/188mg</b> <b>N=41</b>	<b>Total</b> <b>N=60</b>
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5%)	2 (4,9%)	4 (6,7%)
Quelle: Tab. 12-4 im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl			

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren selten und traten bei ca. 7 % der Patienten auf. Dies zeigt, dass es sehr wenige Kinder mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gab.

#### 4.3.2.3.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Studienabbruch geführt hatten – 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 4-64: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Studienabbruch geführt hatten“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) mit anschließendem darauf basierendem Therapieabbruch bis Woche 24 gemeldet wurde. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <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 4-65: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Studienabbruch geführt hatten“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie	LUM/IVA 100mg/125mg N=19	LUM/IVA 150mg/188mg N=41	Total N=60
VX15-809-115 Part B			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0,0%)	3 (7,3%)	3 (5,0%)
Quelle: Tab. 12-4 im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl			

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt hatten, waren sehr selten und traten bei 5 % der Patienten auf.

#### 4.3.2.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis 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 4-66: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	<p>Anzahl der Patienten, für die unerwünschte Ereignisse, kodiert mit mind. einem der folgenden <i>Preferred Terms</i> (PT) (nach MedDRA, Version 20.0) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden:</p> <p><u>erhöhte Transaminasenwerte:</u>  <i>ALT abnormal, ALT increased, AST abnormal, AST increased, transaminases abnormal, transaminases increased, liver function test abnormal, liver function test increased, hypertransaminasaemia, hepatic enzyme increased, hepatic enzyme abnormal.</i></p> <p><u>respiratorische Symptome:</u>  <i>chest discomfort, dyspnea, respiration abnormal.</i></p> <p><u>respiratorische Ereignisse:</u>  <i>asthma, bronchial hyperreactivity, bronchial hyper-reactivity, chest discomfort, dyspnea, respiration abnormal, wheezing.</i></p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <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 4-67: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

<b>Studie</b> <b>VX15-809-115 Part B</b>	<b>LUM/IVA</b> <b>100mg/125mg</b> <b>N=19</b>	<b>LUM/IVA</b> <b>150mg/188mg</b> <b>N=41</b>	<b>Total</b> <b>N=60</b>
<b>erhöhte Transaminasenwerte</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (15,8%)	5 (12,2%)	8 (13,3%)
<b>respiratorische Symptome</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (5,3%)	2 (4,9%)	3 (5,0%)
<b>respiratorische Ereignisse</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5%)	4 (9,8%)	6 (10,0%)
Quellen: Tab. 12-10, 12-11 und 12-12 im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl			

Erhöhte Transaminasenwerte traten bei ca. 13 % der Patienten auf, respiratorische Symptome bei 5 % und respiratorische Ereignisse bei 10 %.

#### 4.3.2.3.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class bis 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 4-68: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-809-115	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Es werden die jeweiligen Ereignisse getrennt nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT, beide nach MedDRA, Version 20.0) aufgeführt.  Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <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 4-69: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class bis Woche 24“ - weitere Untersuchungen, Safety Set

Studie VX15-809-115 Part B	LUM/IVA 100mg/125mg N=19	LUM/IVA 150mg/188mg N=41	Total N=60
<b>System Organ Class, n (%)</b>			
<b>Preferred Term, n (%)</b>			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (89,5%)	28 (68,3%)	45 (75,0%)
Husten	12 (63,2%)	26 (63,4%)	38 (63,3%)
Rhinorrhoe	8 (42,1%)	7 (17,1%)	15 (25,0%)
Nasenverstopfung	4 (21,1%)	6 (14,6%)	10 (16,7%)
Schmerzen im Oropharynx	1 (5,3%)	3 (7,3%)	4 (6,7%)
Husten mit Auswurf	2 (10,5%)	2 (4,9%)	4 (6,7%)
Dyspnoe	1 (5,3%)	2 (4,9%)	3 (5,0%)
Giemen	1 (5,3%)	2 (4,9%)	3 (5,0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (73,7%)	22 (53,7%)	36 (60,0%)
Infektion der oberen Atemwege	3 (15,8%)	7 (17,1%)	10 (16,7%)
Ohreninfektion	3 (15,8%)	4 (9,8%)	7 (11,7%)
Sinusitis	2 (10,5%)	3 (7,3%)	5 (8,3%)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	0 (0,0%)	4 (9,8%)	4 (6,7%)
Otitis media	0 (0,0%)	4 (9,8%)	4 (6,7%)
Virusinfektionen der oberen Atemwege	2 (10,5%)	2 (4,9%)	4 (6,7%)
Pharyngitis durch Streptokokken	2 (10,5%)	1 (2,7%)	3 (5,0%)
Rhinitis	1 (5,3%)	2 (4,9%)	3 (5,0%)
Hand-Fuss-Mund-Krankheit	2 (10,5%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)
Windelausschlag durch Candida	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Gastroenteritis durch Rotavirus	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Virale Gastroenteritis	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Grippe	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Orale Candidose	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (57,9%)	19 (46,3%)	30 (50,0%)
Erbrechen	6 (31,6%)	11 (26,8%)	17 (28,3%)
Obstipation	3 (15,8%)	4 (9,8%)	7 (11,7%)
Diarrhoe	2 (10,5%)	4 (9,8%)	6 (10,0%)
Abdominalschmerz	1 (5,3%)	3 (7,3%)	4 (6,7%)
Übelkeit	1 (5,3%)	2 (4,9%)	3 (5,0%)
Steatorrhoe	2 (10,5%)	1 (2,4%)	3 (5,0%)
Hämatochezie	1 (5,3%)	1 (2,4%)	2 (3,3%)
Dyschezie	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Häufige Darmentleerungen	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Gastroesophageale Refluxerkrankung	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Untersuchungen	10 (52,6%)	10 (24,4%)	20 (33,3%)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (15,8%)	5 (12,2%)	8 (13,3%)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (10,5%)	4 (9,8%)	6 (10,0%)
Pseudomonas-Test positiv	3 (15,8%)	2 (4,9%)	5 (8,3%)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	2 (10,5%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)



Test auf Bakterien positiv	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Eisen im Blut erniedrigt	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Enterovirus-Test positiv	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Respirovirus-Test positiv	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Vitamin D erniedrigt	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (42,1%)	10 (24,4%)	18 (30,0%)
Fieber	7 (36,8%)	10 (42,4%)	17 (28,3%)
Schüttelfrost	1 (5,3%)	1 (2,4%)	2 (3,3%)
Asthenie	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,3%)	5 (12,2%)	6 (10,0%)
Kopfschmerz	0 (0,0%)	4 (9,8%)	4 (6,7%)
Lethargie	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (15,8%)	3 (7,3%)	6 (10,0%)
Ausschlag	3 (15,8%)	1 (2,4%)	4 (6,7%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (10,5%)	3 (7,3%)	5 (8,3%)
Appetit vermindert	1 (5,3%)	2 (4,9%)	3 (5,0%)
Dehydratation	1 (5,3%)	1 (2,4%)	2 (3,3%)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (15,8%)	1 (2,4%)	4 (6,7%)
Pavor nocturnus	2 (10,5%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)
Weinerlichkeit	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Augenerkrankungen	1 (5,3%)	2 (4,9%)	3 (5,0%)
Augenreizung	1 (5,3%)	1 (2,4%)	2 (3,3%)
Endokrine Erkrankungen	1 (5,3%)	1 (2,4%)	2 (3,3%)
Hypothyreose	1 (5,3%)	1 (2,4%)	2 (3,3%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (5,3%)	1 (2,4%)	2 (3,3%)
Radioskopfluxation	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Herzerkrankungen	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Tachykardie	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
Quelle: Tab. 14.3.1.11b im Studienbericht			
Abkürzungen: LUM = Lumacaftor, IVA = Ivacaftor, N = Anzahl			

Die Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit/Verträglichkeit in dieser erstmalig untersuchten Population von Kleinkindern mit der prinzipiell schweren Grunderkrankung im Rahmen der Indikation ist durch das Fehlen einer direkten Vergleichsgruppe erschwert. Im Rahmen der bereits bekannten Evidenzbasis für LUM/IVA eignet sich am ehesten die Studie VX14-809-109, eine RCT zum Vergleich von LUM/IVA versus BST bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und ebenfalls BST als Basistherapie erhielten, wie in der hier diskutierten Studie. Die Studie VX14-809-109 war Grundlage der Nutzenbewertung bei den 6 bis 11-jährigen Patienten und hat zur Anerkennung eines nicht-quantifizierten Zusatznutzens geführt (10).

Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen, den schweren unerwünschten Ereignissen, den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und dem Verträglichkeitsprofil insgesamt (unerwünschte Ereignisse je SOC) sind vereinbar mit der Grunderkrankung CF und zeigen eine sehr hohe Übereinstimmung zu den Raten, mit denen diese Ereignisse in beiden Populationen bei Behandlung mit LUM/IVA über jeweils 24 Wochen mit den Dosierungen, wie sie jeweils dem bestimmungsgemäßen Gebrauch entsprechen, aufgetreten sind. Außer dieser sehr guten Vergleichbarkeit sind in einzelnen Kategorien für die hier zu diskutierende Population der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren sogar geringere Ereignisraten berichtet worden: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (5 % versus 13 % bei Kindern von 6 – 11 Jahren), respiratorische Symptome (unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, 5 % versus 11 % bei 6-11 Jährigen), sowie respiratorische Ereignisse (unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, 10 % versus 18,4 % bei 6-11 Jährigen) (12).

Alle anderen Ereignisraten hinsichtlich aller berichteter SOC sind sehr gut zwischen den beiden Altersstufen vergleichbar, was prinzipiell für ein sehr gut vergleichbares Verträglichkeitsprofil spricht. Lediglich bei den „Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ist eine in der vorliegenden Studie leicht höhere Ereignisrate von 30 % im Vergleich zu 23,3 % bei den 6 bis 11-Jährigen zu verzeichnen. Dieser Unterschied erklärt sich jedoch praktisch vollständig durch eine höhere Inzidenz an Meldungen mit „Fieber“ bei den Patienten im Stratum  $\leq 14$  kg Körpergewicht (die sind die Kleinkinder  $\leq 3$  Jahre). Damit sollten dieser geringe Unterschied in der Häufigkeit dieser Ereignisse nicht als primär durch die Behandlung verursacht interpretiert werden, sondern vielmehr als in der speziellen Teilpopulation der 2 bis 3-Jährigen ohnehin auftretende Ereignisse. Dies wird durch die sehr niedrige Anzahl von Ereignissen in dieser SOC, die als möglicherweise in Beziehung zu LUM/IVA stehend eingeschätzt wurden, bestätigt: nur 6,7 % (insgesamt 4 Kleinkinder in der Studie) hatten in der SOC „Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ unerwünschte Ereignisse, die in Beziehung zu LUM/IVA stehend eingeschätzt wurden. Dieser Trend der insgesamt sehr viel seltener berichteten unerwünschten Ereignisse, die als möglicherweise in Beziehung zu LUM/IVA stehend eingeschätzt wurden, besteht auch bei allen SOC.

In der Nutzenbewertung des G-BA bei Kindern von 6 bis 11 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BST (88), die hier als Vergleich der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen wurden, konnten keine Aspekte eines geringeren Nutzens von LUM/IVA versus BST identifiziert werden. Daher kann man die Ergebnisse der hier zu bewertenden, nicht-vergleichenden Studie VX15-809-115 dahingehend interpretieren, dass keine andere Einschätzung bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit von LUM/IVA bei 2 bis 5 Jährigen zu erwarten ist, d.h. kein geringerer Nutzen gegenüber der zVT vorliegt, und auch das Sicherheitsprofil keine neuen Signale erkennen lässt.

#### **4.3.2.3.3.17 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.***

Es waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant, und im Studienbericht sind auch keine dargestellt.

Wegen der geringen Patientenzahl in dieser pädiatrischen Zielpopulation wurden zusätzliche Subgruppenanalysen nicht durchgeführt. Die geforderten Subgruppenanalysen (nach den Faktoren Alter, Geschlecht, Schweregrad und Region) für die zu bewertende Patientenpopulation wären hier nicht sinnvoll.

Die im Dossier dargestellten Analysen für alle patientenrelevanten Endpunkte sind ohnehin bereits bezüglich des Körpergewichts der Kleinkinder stratifiziert (und auch gepoolt) dargestellt. Das Körpergewicht kann in dem Zusammenhang der Indikation sehr gut als gleichzeitig den Faktor Alter repräsentierend angesehen werden. Der Faktor Geschlecht wird bei Kleinkindern zwischen 2 und 5 Jahren ebenfalls aus biologischer Plausibilität heraus als vernachlässigbar angesehen. Ein plausibler Marker zum Schweregrad der Erkrankung liegt nicht vor, da ansonsten dafür regelhaft herangezogene und auch relevante Parameter der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>% oder bei so jungen Kindern wie hier vorliegend auch LCI<sub>2,5</sub>) nur in jeweils einer Subgruppe von Patienten gemessen wurde. Selbst für die Patienten mit Lungenfunktionsmesswerten würde – trotz insgesamt sehr geringer Spannweite des FEV<sub>1</sub>% - eine Trennung wieder auf die bereits dargestellten Strata hinsichtlich des Körpergewichts hinauslaufen. Der Faktor Region erweist sich in der Studie ebenfalls als irrelevant, da alle Kleinkinder in Nordamerika rekrutiert wurden (Kanada und USA).

#### 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 4-70 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX15-809-115 numerisch übersichtlich aufgeführt. Es sind die Ergebnisse zu Woche 24 der gepoolten Dosierungen (LUM/IVA 100 mg/125 mg bzw. LUM/IVA 150 mg/188 mg) dargestellt.

Tabelle 4-70: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Effekt <sup>a</sup>	
<b>Morbidität</b>		
absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> zu Woche 24	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-0,58 ± 1,16 [-1,17; 0,02], p=0,056
absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 24 [%]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,5 ± 11,6 [-20,2; 18,5], p=0,883
absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 [mmol/l]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-31,7 ± 14,0 [-35,8; -25,5], p<0,001
absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 [kg/m <sup>2</sup> ]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,27 ± 0,75 [0,07; 0,47], p=0,009
absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	0,29 ± 0,57 [0,14; 0,45], p<0,001
Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24 [Anzahl PE pro Patientenjahre]	Mittelwert ± SD	0,90 ± 1,70
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF bis Woche 24 [Anzahl pro Patientenjahre]	Mittelwert ± SD	0,20 ± 0,86
absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 [µg/g]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	52,6 ± 87,8 [22,5; 82,7], p=0,001
absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen zu Woche 24 [µg/ml]	mittlere Änderung ± SD 95%-KI, p-Wert	-129,9 ± 257,1 [-203,7; -56,0], p=0,001
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,0%
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	Anteil	98,3%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24	Anteil	8,3%
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden	Anteil	6,7%

unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten	Anteil	5,0%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte	Anteil	13,3%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: respiratorische Symptome	Anteil	5,0%
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: respiratorische Ereignisse	Anteil	10,0%

Abkürzungen: SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

<sup>a</sup> Es sind die kombinierten Ergebnisse beider Dosierungs-Strata dargestellt.

Hinsichtlich des  $LCI_{2,5}$  konnte bei den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren eine deutliche Senkung und damit Verbesserung bezüglich der kleinen Atemwege gezeigt werden. Der erreichte Wert von im Mittel  $-0,58$  Atemzügen ist wegen der reduzierten Fallzahl nicht statistisch signifikant. Bei den Kindern von 6 bis 11 Jahren wurde unter Behandlung mit LUM/IVA über ebenfalls 24 Wochen eine Placebo-adjustierte Verbesserung um  $-1,09$  Atemzüge erreicht (die prä-post Änderung bei den Kindern von 6 bis 11 Jahren war unter LUM/IVA  $-1,0$  Atemzüge und nur diese prä-post-Änderung kann man ja direkt mit den hier gezeigten unadjustierten Effekten vergleichen).

Dabei ist auch auffällig, dass ein deutlicher Trend für das Alter hinsichtlich des Verbesserungspotenzials des  $LCI_{2,5}$  in der vorliegenden Studie erkennbar wird. Bei den Kindern im Stratum  $\geq 14$  kg Körpergewicht, die mit einem mittleren Alter von 4,2 Jahren (zu 88 % mindestens 3 Jahre alt) die älteren Kleinkinder der Studie sind, so daß deren Lungenvorschädigung damit als bereits fortgeschrittener angenommen werden muss, werden Verbesserungen (prä-post-Änderungen) im  $LCI_{2,5}$  um im Mittel  $-0,76$  Atemzüge erreicht, die in dem Stratum auch statistisch signifikant sind. Bei den im Mittel 2,6 Jahre alten Kleinkindern im Stratum  $< 14$  kg (zu 74 % jünger als 3 Jahre alt) fällt diese Verbesserung geringer aus, was sich reduzierend auf den Gesamteffekt der Studie auswirkt. Die Plausibilität der Interpretation, dass der positive Effekt von LUM/IVA auf die Lungenfunktion mit der Stärke der Vorschädigung zunimmt, wird untermauert durch die Tatsache, dass bei Baseline im Stratum der schwereren (und im Mittel um 1,5 Jahre älteren) Kleinkinder der  $LCI_{2,5}$ -Wert im Mittel bereits um 1,65 Atemzüge schlechter ist, als bei den leichteren (und jüngeren). Allerdings sei auch nochmals darauf hingewiesen, dass insgesamt Messungen des Gasauswaschtests nur bei knapp der Hälfte der Gesamtstudienpopulation möglich waren.

Die  $FEV_1\%$ -Werte zeigen eine mittlere absolute Verbesserung um 0,5 %, welche nicht statistisch signifikant ist. Hierbei ist zu beachten, dass diese beiden Lungenfunktionsparameter nur bei einem Teilkollektiv der Patienten in der Studie gemessen werden konnten und  $FEV_1$  bei diesen Kleinkindern – wie auch schon bei den Kindern von 6 bis 11 Jahren ausführlich diskutiert und anerkannt (88) - kein verlässlicher messbarer und

bezüglich der in diesem Lebensalter primär relevanten Lungenstrukturveränderungen sensitiver Lungenfunktionsparameter ist.

Statistisch signifikante Verbesserungen liegen für den BMI bzw. den BMI z-Score vor und erreichen mit einer mittleren prä-post-Änderung von 0,27 bzw. 0,29. Dies sind deutliche Effekte hinsichtlich einer Verbesserung des Ernährungsstatus für diese Kleinkinder, die damit die bei den 6 bis 11-Jährigen unter Behandlung mit LUM/IVA über ebenfalls 24 Wochen gezeigten Effekte sogar übersteigt.

Die Schweißchloridkonzentration fiel nach 24-wöchiger Behandlung mit LUM/IVA im Mittel um 31,7 mmol/l, was auch statistisch signifikant war ( $p < 0,001$ ). Dieser Abfall, der auch in beiden Strata sehr gut vergleichbar war, zeigt, dass LUM/IVA bei diesen Kleinkindern in den gewählten, körperrgewichtabhängigen Dosierungen, eine deutliche biologische Wirkung am CFTR Kanalprotein hat. Auch wenn die Schweißchloridkonzentration nicht als unmittelbar patientenrelevant anzusehen ist, wird dieser Parameter pathognomonisch für die CF angesehen und zu Diagnosezwecke verwendet. Der deutliche und statistische signifikante Abfall der Schweißchloridkonzentration in beiden LUM/IVA Dosisstrata zeigt, dass für beide Strata hinsichtlich des Körpergewichts eine adäquate Dosis gewählt wurde. Dies zeigt sich daran, dass bei den Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren sogar ein etwas größerer Effekt als bei den Kindern von 6 bis 11 Jahren (mittlere Placebo-adjustierte Senkung 24,9 mmol/l) gezeigt werden konnte.

Auch für die FE-1 und das IRT lagen jeweils statistisch signifikante Verbesserungen vor, die jeweils zeigen, dass unter LUM/IVA hier eine für die gesamte Entwicklung der Kleinkinder so enorm wichtige Verbesserung der exokrinen Pankreasfunktion und Reduktion des Pankreasgewebsstress erreicht werden konnte. Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit der bereits weiter oben diskutierten Verbesserung im BMI und BMI z-Score, die ja als unmittelbar patientenrelevanter Parameter ebenfalls diesen positiven Behandlungseffekt zeigen.

Insgesamt ist es zusätzlich von Bedeutung, dass die positiven Veränderungen der unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte im prä-post Vergleich nach einer Auswaschphase (keine Behandlung mit LUM/IVA über 2 Wochen) sehr deutlich wieder zum Ausgangswert vor Studienbeginn zurückkehren. Auch für die Parameter Schweißchloridkonzentration, fäkale Elastase-1 (FE-1) und immunreaktives Trypsinogen (IRT) sind diese Rückgänge praktisch vollständig, d.h. nach bereits 2 Wochen ohne Therapie mit LUM/IVA werden die positiven Effekte von LUM/IVA wieder zurückgebildet. Diese Verläufe unterstützen über das ansonsten nicht vergleichende Studiendesign hinaus die Evidenz im Sinne eines „N-of-1“ – Studiendesigns, in dem alle Patienten als ihre eigene Kontrolle fungieren. Diesem Studientyp wird von einigen Autoren der höchste Evidenzgrad für die Therapie-Entscheidungsfindung im Rahmen der „evidence based medicine“ (EBM) zuerkannt (89).

Die Rate der pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr lag bei 0,9, die Rate der Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr lag bei 0,2. Exazerbationen waren damit eher seltene Ereignisse im Verlauf der 24 Wochen Behandlungs- und Beobachtungszeit in der Studie. Im Verlauf von 24 Wochen trat bei 30 % der Kleinkinder mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Wie bereits weiter oben bei der Diskussion der Ergebnisse zu den Exazerbationen erwähnt (siehe Abschnitte 4.3.2.3.3.6 und 4.3.2.3.3.7), sind die Definitionen für eine pulmonale Exazerbation und eine Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation zwischen den beiden Studien als Evidenzgrundlage für die hier diskutierten Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren (VX15-809-115) und von 6 bis 11 Jahren (VX14-809-109) nicht exakt vergleichbar. Damit sind auch deren Ergebnisse nicht exakt vergleichbar. Trotzdem sei zur Interpretation der Ergebnisse erwähnt, dass bei den 6 bis 11-Jährigen im Mittel 0,54 Exazerbationen pro Patientenjahr auftraten und 0,16 Exazerbationen/Patientenjahr, die zur Krankenhauseinweisung führten. Die geänderte Definition einbeziehend (die dazu angetan ist, bei den Kleinkindern eher mildere Symptome/Ereignisse als bei den älteren Kindern als Exazerbation einzustufen), erscheint es gerechtfertigt, diese Ergebnisse als gute Übereinstimmung zwischen den beiden Patientenpopulationen anzusehen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren unter LUM/IVA-Behandlung nicht häufiger pulmonale Exazerbationen erleiden, als Kinder von 6 bis 11 Jahren im Indikationsgebiet. Dies gilt vor allem hinsichtlich schwererer Exazerbationen, die eine Krankenhauseinweisung erforderlich machen. In der frühen Reduktion pulmonaler Exazerbationen liegt ein besonderes Potential zur Sekundärprophylaxe für Patienten im Indikationsgebiet, da durch die Behandlung mit LUM/IVA bereits ab dem 2. Lebensjahr auch die Vorschädigung der Lunge und die Exazerbationsneigung in höherem Lebensalter reduziert sein werden.

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Auffälligkeiten. Das Sicherheits-/Verträglichkeitsprofil von LUM/IVA bei Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren zeigt sich als sehr gut mit dem bei Kindern von 6 bis 11 Jahren im Indikationsgebiet vergleichbar (siehe Ausführungen am Ende von Abschnitt 4.3.2.3.3.16).

#### **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, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung in der betrachtenden Altersgruppe war. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Da für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die gleichen Mutationen im CFTR-Gen (homozygot F508del) in Betracht kommen, wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier für diese Indikationserweiterung 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 für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde jeweils anhand randomisierter klinischer Studien von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BST ermöglichen (9, 10).

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

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

##### **Evidenzstufe:**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht zusätzlich zu der Zulassungsstudie VX15-809-115 auf Argumenten zur Übertragbarkeit der randomisierten klinischen Studien der Anwendungsgebiete für Patienten im Indikationsgebiet ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren.



#### **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.*

Da die Evidenzgrundlage für die vorliegende Nutzenbewertung in einer nicht-vergleichenden Studie besteht, werden in diesem Abschnitt nicht noch einmal alle Ergebnisse dieser Studie aufgeführt. Diese sind im vorhergehenden Abschnitt 4.3.2.4 zusammenfassend dargestellt und ausführlich interpretiert. Eine direkte Ableitung des Zusatznutzens ist auf dieser Evidenzbasis nicht möglich, da kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Vielmehr beruht die Begründung für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Argumenten zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren.

Die beiden bisherigen Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, führten jeweils zur Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA (in chronologischer Reihenfolge): eines beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren (9) und eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (10). Die genetische Grunderkrankung

ist im Indikationsgebiet für alle Altersgruppen identisch und der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der Patienten ab Geburt ist sehr gut bekannt. Somit bestehen keine Zweifel darüber, dass ein frühestmöglicher kausaler Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten beinhaltet. Außerdem zeigen die Daten der Studie VX15-809-115 sehr überzeugend, dass die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren dazu geeignet ist, sehr gut vergleichbare, positive, patientenrelevante Effekte, wie sie bei Kindern ab 6 Jahren belegt wurden, zu erreichen. Damit liegen sehr gute Argumente für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von älteren Patienten auf Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren vor, die gestützt auf die Evidenz der hier dargestellten nicht-vergleichenden Studie VX15-809-115 im Folgenden noch einmal zusammengefasst werden.

**Zusammenfassende Diskussion zum Zusatznutzen der Indikationserweiterung von LUM/IVA für Kinder von 2 bis 5 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation des CFTR-Gens sind:**

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung von CF-Patienten, besteht generell im Indikationsgebiet und ganz besonders für die Kleinkinder in der hier relevanten Indikationserweiterung für Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb gerade ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn von Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, mit Lumacaftor/Ivacaftor weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 2 bis 5 Jahren hinaus wirksam werden.

Gerade bei Kleinkindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab dem 2. Lebensjahr) sind Pankreasdysfunktion (13) und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus (14-16) die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus (bei bis zu 20 % der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III) (17). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90 % der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (18) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 sind reduziert (19, 20) sowie die Marker für Pankreasstress wie IRT (21, 22) erhöht. Aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (23, 24) und Lebererkrankung (25) sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (26).

Dabei zeigen sich die pulmonalen Symptome nicht zuerst an Lungenfunktionsparametern wie dem FEV<sub>1</sub>, sondern es tritt Husten, oft mit erhöhter Sputumproduktion, Rasseln und Pfeifen bei der Atmung auf. Evidenz für strukturelle Lungenabnormalitäten – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und „Air trapping“ (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks) - sind bei 80% der Patienten ab dem 3. Lebensmonat nachweisbar (27). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung *Clearance Index* (LCI) gut und reproduzierbar messbar. Dies ist auch früher möglich als mittels des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>, da die Lungenfunktion im Alter bis zu 10 Jahren oft noch gar nicht oder nur minimal beeinträchtigt ist, obwohl bereits die genannten Veränderungen der Lunge vorliegen und die Notwendigkeit einer möglichst frühen Intervention unterstreichen. Diese hat das Ziel den durch die CF unausweichlichen Abfall der Lungenfunktion vorzubeugen, oder zumindest deutlich zu verlangsamen. Dies wiederum ist mit einer längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität (18) und einer verbesserten Lebenserwartung (18, 28-30) assoziiert worden. Somit bietet der LCI eine Möglichkeit den Therapieerfolg auf die Lungenfunktion unter der Intervention schon in einem sehr jungen Alter zu überwachen.

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (31, 32). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (14, 33). Da der *Body Mass Index* (BMI) per se auch mit der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) korreliert ist (34), profitieren Kinder, die einen höheren Gewichts zugewinn aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (35, 36) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments LUM/IVA für Kinder bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.

Zu den bereits belegten positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, kamen bereits mit der Indikationserweiterung für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren zusätzliche positive Effekte hinzu (10), die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung langfristig erhöhen bzw. verbessern werden. Der Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde durch den G-BA als beträchtlich bewertet (9).

Die hier relevante Indikationserweiterung für Kleinkinder bereits im Alter von 2 bis 5 Jahren fügt dieser kausalen Behandlungsoption einen weiteren wichtigen Schritt hinsichtlich eines möglichst frühen Behandlungsbeginns bei. Damit kann für diese Patienten noch besser verhindert werden, dass irreversible strukturelle Schädigungen überhaupt erst eintreten und somit eine lebenslange bessere Lebensqualität durch verminderte Symptome erreicht wird.

In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (37-39), welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit LUM/IVA zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird.

In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben (28, 40-43). Insbesondere für die schwer erkrankten CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Zulassungsstudie VX15-809-115 ergibt sich - wie oben dargestellt - ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der direkte Nachweis dieses Zusatznutzens ist limitiert, da keine vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und daher neben der vorgelegten Evidenz zur prinzipiellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet Übertragbarkeitsargumente Anwendung finden. Es ist unbedingt zu berücksichtigen, dass der weitere Verlauf der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor durch die Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bereits bekannt ist und vom G-BA durch die Anerkennung eines Zusatznutzens bewertet wurde (9, 10).

Aufgrund der hier nochmals dargelegten besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder von 2 bis 5 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet und bei Extrapolation des bereits festgestellten beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im identischen Patientenkollektiv ab dem 12. Lebensjahr sowie dem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, ist Vertex der Auffassung, dass in der **Zusammenschau** ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableitbar ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens weist hier auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, der bei den Patienten ab dem 12. Lebensjahr zuerkannt wurde.

Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- d) die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der Studie VX15-809-115), die sich trotz des Fehlens einer Vergleichsgruppe als vergleichbar zu den Effekten bei Patienten ab 6 Jahren erwiesen haben,
- e) den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früherem Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 2. Lebensjahr

und

- f) den vom G-BA im Indikationsgebiet für Lumacaftor/Ivacaftor bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten ab dem 12. Lebensjahr und dem für die Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren festgestellten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die Evidenzlage zu Lumacaftor/Ivacaftor hinsichtlich der hier relevanten Indikationserweiterung für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren hat das CHMP - vor dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren - zu einer positiven Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder bewogen. Im *CHMP Assessment Report* wird zum Ausdruck gebracht, dass die in der Zulassungsstudie gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bedeuten, dass die Extrapolation der Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Patientenpopulation von 2 bis 5 Jahren auf Basis der Daten bei älteren Kindern und Erwachsenen durchführbar ist (44).

#### 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 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	nicht quantifizierbar

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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

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

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war dem pharmazeutischen Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) bekannt. Auch durch die systematische Literaturrecherche und Registerrecherche wurde keine RCT identifiziert. Es werden daher ausschließlich die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie dargestellt.

Da für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die gleichen Mutationen im *CFTR*-Gen (homozygot *F508del*) in Betracht kommen, wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis 11, ist

eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier für diese Indikationserweiterung 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 für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde jeweils anhand randomisierter klinischer Studien von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BST ermöglichen (9, 10).

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

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

Es liegen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, die 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

<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.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<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 (90). 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 (91) 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.



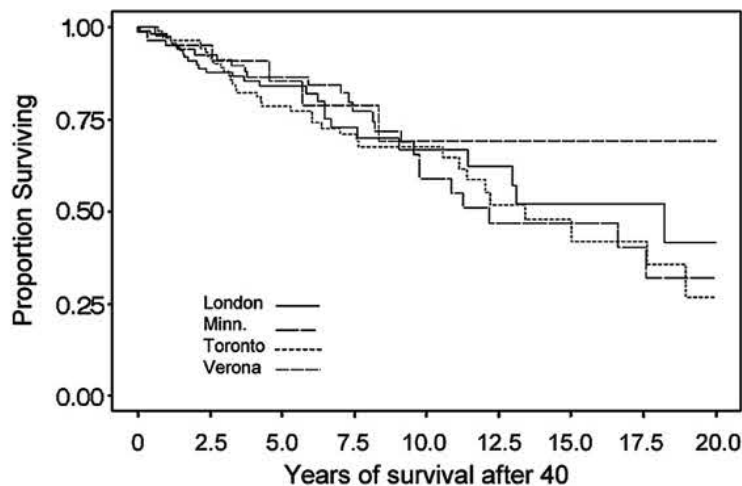


Abbildung 4: Überleben der über 40-jährigen CF-Patienten

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 (92). 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 (46). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (93). 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 (94). 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 ( $FEV_1\%$ ) (46).

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

(95). 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>%.

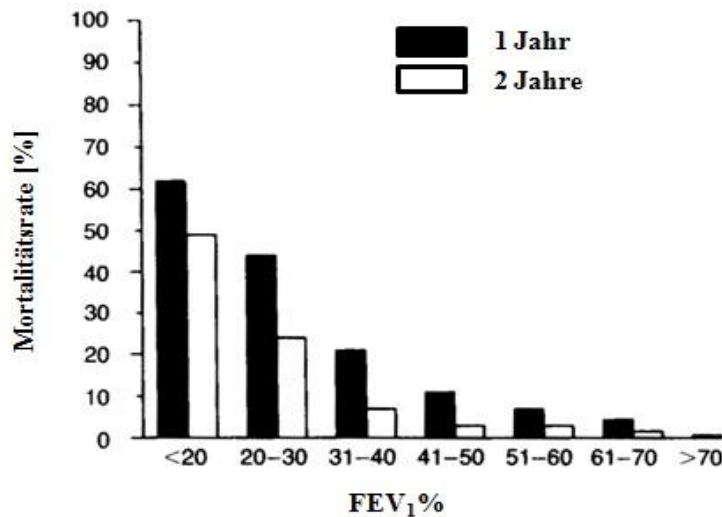


Abbildung 5: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV<sub>1</sub>%

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 (95). Eine weitere Untersuchung (96) 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 (97).

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) (95) 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 (76). 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 (98, 99) 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 (46). 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 (67).

### **BMI als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose**

Der BMI gilt als bedeutender Prädiktor für die Mortalität. Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (69). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV<sub>1</sub>% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV<sub>1</sub>% (69).

## **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 4-72: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereinträge	Publikation
VX15-809-115	(83)	(80-82)	(84)

#### 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. Johansen, HK, Nir, M, Hoiby, N, et al. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet*. 1991;337(8742):631-4.
2. Kerem, E, Corey, M, Kerem, BS, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis--analysis of the most common mutation (delta F508). *N Engl J Med*. 1990;323(22):1517-22.
3. Santis, G, Osborne, L, Knight, RA, et al. Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. *Lancet*. 1990;336(8723):1081-4.
4. Naehrig, S, Chao, CM, Naehrlich, L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(33-34):564-74.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
6. Castellani, C, Duff, AJA, Bell, SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-050). 2012.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
11. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Nutzenbewertung Lumacaftor/Ivacaftor - Modul 4A: Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2015.
12. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Nutzenbewertung Lumacaftor/Ivacaftor - Modul 4A: Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2018.
13. O'Sullivan, BP, Baker, D, Leung, KG, et al. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(4):808-12 e1.
14. Farrell, PM, Kosorok, MR, Rock, MJ, 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.
15. Lai, HJ, Shoff, SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):161-6.

16. Marcus, MS, Sondel, SA, Farrell, PM, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(3):578-85.
17. Carlyle, BE, Borowitz, DS, Glick, PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 2012;47(4):772-81.
18. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
19. Bodewes, FA, Verkade, HJ, Taminiou, JA, et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. *J Cyst Fibros.* 2015;14(2):169-77.
20. Daftary, A, Acton, J, Heubi, J, et al. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(2):71-6.
21. Durie, PR, Forstner, GG, Gaskin, KJ, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res.* 1986;20(3):209-13.
22. Sarles, J, Barthelémy, S, Ferec, C, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(2):F118-22.
23. Ramsey, BW, Davies, J, McElvaney, NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
24. Stick, SM, Brennan, S, Murray, C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8 e1.
25. Leeuwen, L, Fitzgerald, DA, Gaskin, KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):69-74.
26. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, et al. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):147-57.
27. Sly, PD, Brennan, S, Gangell, C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.
28. Accurso, FJ, Sontag, MK, Wagener, JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
29. Davies, JC, Alton, EW, Bush, A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335(7632):1255-9.
30. Koch, C, Hoiby, N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993;341(8852):1065-9.
31. Powers, SW, Jones, JS, Ferguson, KS, et al. 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.
32. 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.
33. Collins, MS, Abbott, MA, Wakefield, DB, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(7):648-55.
34. Zemel, BS, Jawad, AF, FitzSimmons, S, et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr.* 2000;137(3):374-80.
35. Pillarisetti, N, Williamson, E, Linnane, B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.

36. Ratjen, F, Tullis, E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; p. 593-604. 2008.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2015.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2017.
40. Lai, HJ, Cheng, Y, Farrell, PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S57-63.
41. Martin, B, Schechter, MS, Jaffe, A, et al. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.
42. Sims, EJ, McCormick, J, Mehta, G, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
43. Siret, D, Bretaudeau, G, Branger, B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(5):342-9.
44. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and a variation - Orkambi. 15. November 2018.
45. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition.; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/448939/cd-standards-of-care-dec-2011.pdf> [Zugriff am: 24.04.2015].
46. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
47. 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.
48. Furlan, AD, Irvin, E, Bombardier, C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(12):1303-11.
49. Boluyt, N, Tjosvold, L, Lefebvre, C, et al. Usefulness of systematic review search strategies in finding child health systematic reviews in MEDLINE. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(2):111-6.
50. Aurora, P, Stanojevic, S, Wade, A, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):752-8.
51. Fowler, WS. Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1949;2(6):283-99.
52. Stahl, M, Joachim, C, Wielputz, MO, et al. Comparison of lung clearance index determined by washout of N<sub>2</sub> and SF<sub>6</sub> in infants and preschool children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018.

53. Robinson, PD, Latzin, P, Verbanck, S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J.* 2013;41(3):507-22.
54. Husemann, K, Kohlhäufl, M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe.* 2015;12(6):490-99.
55. Aurora, P, Gustafsson, P, Bush, A, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2004;59(12):1068-73.
56. Fuchs, SI, Eder, J, Ellemunter, H, et al. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1180-5.
57. Gustafsson, PM, De Jong, PA, Tiddens, HA, et al. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):129-34.
58. Horsley, AR, Gustafsson, PM, Macleod, KA, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):135-40.
59. Owens, CM, Aurora, P, Stanojevic, S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax.* 2011;66(6):481-8.
60. Ellemunter, H, Fuchs, SI, Unsinn, KM, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med.* 2010;104(12):1834-42.
61. Ramsey, KA, Rosenow, T, Turkovic, L, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):60-7.
62. Vermeulen, F, Proesmans, M, Boon, M, et al. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2014;69(1):39-45.
63. Stanojevic, S, Davis, SD, Retsch-Bogart, G, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *AJRCCM Articles in Press.* 2016.
64. Kraemer, R, Baldwin, DN, Ammann, RA, et al. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2006;7:138.
65. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(4):250-6.
66. de Boer, K, Vandemheen, KL, Tullis, E, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011;66(8):680-5.
67. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
68. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8(1):50-9.
69. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56(10):746-50.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor, vom 7. Februar 2013. 2013.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor, vom 19. Februar 2015. 2015.

72. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205-16.
73. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
74. Zemanick, ET, Harris, JK, Wagner, BD, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One.* 2013;8(4):e62917.
75. Zemanick, ET, Wagner, BD, Harris, JK, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(6):569-77.
76. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-52.
77. Fuchs, HJ, Borowitz, DS, Christiansen, DH, 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.
78. McCoy, KS, Quittner, AL, Oermann, CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(9):921-8.
79. Borowitz, D, Baker, SS, Duffy, L, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;145(3):322-6.
80. Clinicaltrials.gov. 2018. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. VX15-809-115; Abrufbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132> [Zugriff am: 26.11.2018].
81. Eucr. 2018. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR-Mutation. VX15-809-115. Vx; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001004-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33) [Zugriff am: 26.11.2018].
82. ICTRP. 2017. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. VX15-809-115. Vx; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/> [Zugriff am: 26.11.2018].
83. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX15-809-115. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 05.01.2018. Version 1.0. 2018.
84. McNamara, J, McColley, SA, Owen, CA, et al. A 2-part, phase 3 single-arm study to evaluate the safety and pharmacokinetics (PK) of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) combination therapy in patients (pts) aged 2 to 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2018;17:S2-S3.
85. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen zur Begleitmedikation der Studie VX15-809-115. 2018.
86. Quanjer, PH, Stanojevic, S, Cole, TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43.



87. Welsh, MJ, Ramsey, BW, Accurso, FJ, et al. Cystic fibrosis. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, et al, eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies Inc; 2004: part 21, chap 201. 2004.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
89. Guyatt, GH, Haynes, RB, Jaeschke, RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284(10):1290-6.
90. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1997;41(2):161-5.
91. Hodson, ME, Simmonds, NJ, Warwick, WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros*. 2008;7(6):537-42.
92. 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.
93. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criece, CP, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
94. Mangiapane, S, Garrido, MV. *Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung*. Köln: 2009.
95. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
96. Hayllar, KM, Williams, SG, Wise, AE, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(4):313-7.
97. Konstan, MW, Byard, PJ, Hoppel, CL, et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332(13):848-54.
98. Buzzetti, R, Alicandro, G, Minicucci, L, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-9.
99. 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**

	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<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. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p> <p>Filter Non-RCT nach: Furlan, AD, Irvin, E, Bombardier, C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006;59(12):1303-11. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	ivacaftor*	481
S2	RN(873054-44-5)	0
S3	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	127
S4	S1 OR S2 OR S3	508
S5	lumacaftor*	219
S6	RN(936727-05-8)	0
S7	"VX-809" OR VX809 OR "VX 809"	107
S8	S5 OR S6 OR S7	262
S9	S4 AND S8	187
S10	orkambi	36
S11	S9 OR S10	197
S12	DTYPE("randomized controlled trial")	471792
S13	randomised OR randomized	793791
S14	placebo	213533
S15	S12 OR S13 OR S14	860208
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4518037
S17	S15 NOT S16	821249
S18	S11 AND S17	22

S19	MESH.EXACT.EXPLODE("cohort studies")	1799364
S20	DTYPE("comparative study")	1814681
S21	MESH.EXACT.EXPLODE("FOLLOW-UP STUDIES")	602625
S22	MESH.EXACT.EXPLODE("PROSPECTIVE STUDIES")	487334
S23	MESH.EXACT.EXPLODE("RISK FACTORS")	745241
S24	cohort	576709
S25	compared	3146411
S26	groups	5953233
S27	multivariate	352213
S28	S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27	10025038
S29	S28 NOT S16	8457253
S30	S11 AND S29	60
S31	S18 OR S30	68

Es wurde eine verknüpfte Suche nach RCT und Nicht-RCT durchgeführt.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<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. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p> <p>Filter Non-RCT nach: Furlan, AD, Irvin, E, Bombardier, C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006;59(12):1303-11. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p> <p>Filter für Kinder-Studien nach: Boluyt N, Tjosvold L, Lefebvre C, Klassen TP, Offringa M, "Usefulness of Systematic Review Search Strategies in Finding Child Health Systematic Reviews in MEDLINE." Arch Pediatr Adolesc Med, 162:2, 2008. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S32	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor")	1744
S33	ivacaftor*	1992
S34	RN(873054-44-5)	1316
S35	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	722
S36	S32 OR S33 OR S34 OR S35	2065
S37	EMB.EXACT.EXPLODE("lumacaftor")	778
S38	lumacaftor*	1065

S39	RN(936727-05-8)	599
S40	"VX-809" OR VX809 OR "VX 809"	552
S41	S37 OR S38 OR S39 OR S40	1122
S42	S36 AND S41	904
S43	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor plus lumacaftor")	398
S44	orkambi	181
S45	S42 OR S43 OR S44	913
S46	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1364580
S47	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	198216
S48	placebo*	433195
S49	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	365622
S50	S46 OR S47 OR S48 OR S49	1621147
S51	S45 AND S50	164
S52	EMB.EXACT.EXPLODE("clinical article")	2077256
S53	EMB.EXACT.EXPLODE("MAJOR CLINICAL STUDY")	3329353
S54	EMB.EXACT.EXPLODE("CONTROLLED STUDY")	6670725
S55	EMB.EXACT.EXPLODE("PROSPECTIVE STUDY")	522136
S56	cohort	893848
S57	compared	4385631
S58	groups	6189691
S59	MULTIVARIATE	477816
S60	S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59	14592308
S61	S45 AND S60	542
S62	S51 OR S61	598
S63	emb.exact.explode("child")	2980915
S64	emb.exact.explode("adolescent")	1564822
S65	emb.exact.explode("infant")	1150104
S66	emb.exact.explode("pediatrics")	130559
S67	emb.exact.explode("puberty")	47535
S68	emb.exact.explode("minor (person)")	573
S69	emb.exact.explode("school")	510367
S70	infant* OR infancy OR newborn* OR baby* OR babies OR neonat* OR preterm* OR prematur*	1727230

S71	postmatur* OR child* OR schoolchild* OR preschool OR school near/1 age*	3292003
S72	toddler* OR kid OR kids OR adoles* OR teen* OR boy* OR girl*	2033972
S73	minors* OR pubert* OR pubescen* OR prepubescen* OR pediatric* OR paediatric*	2172209
S74	nursery near/1 school* OR kindergar* OR primary near/1 school* OR secondary near/1 school*	46205
S75	elementary near/1 school* OR high near/1 school* OR highschool*	66820
S76	S63 OR S64 OR S65 OR S66 OR S67 OR S68 OR S69 OR S70 OR S71 OR S72 OR S73 OR S74 OR S75	5754410
S77	S62 AND S76	455
S78	S31 OR S77	477
S79	S31 OR S77	451 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dublikate zwischen MEDLINE und EMBASE werden in diesem Schritt entfernt.

Es wurde eine verknüpfte Suche nach RCT und Nicht-RCT durchgeführt.

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	(orkambi):ti,ab,kw	15
#2	(lumacaftor or VX-809 or VX809 or "VX 809"):ti,ab,kw	104
#3	(ivacaftor or VX-770 or "VX 770" or VX770 or KALYDECO):ti,ab,kw	305
#4	#2 AND #3	100
#5	#1 OR #4	106

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

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<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. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p> <p>Filter Non-RCT nach: Furlan, AD, Irvin, E, Bombardier, C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006;59(12):1303-11. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	ivacaftor*	481
S2	RN(873054-44-5)	0
S3	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	127
S4	S1 OR S2 OR S3	508
S5	lumacaftor*	219
S6	RN(936727-05-8)	0
S7	"VX-809" OR VX809 OR "VX 809"	107
S8	S5 OR S6 OR S7	262
S9	S4 AND S8	187
S10	orkambi	36
S11	S9 OR S10	197
S12	DTYPE("randomized controlled trial")	471792
S13	randomised OR randomized	793791
S14	placebo	213533
S15	S12 OR S13 OR S14	860208
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4518037
S17	S15 NOT S16	821249
S18	S11 AND S17	22

S19	MESH.EXACT.EXPLODE("cohort studies")	1799364
S20	DTYPE("comparative study")	1814681
S21	MESH.EXACT.EXPLODE("FOLLOW-UP STUDIES")	602625
S22	MESH.EXACT.EXPLODE("PROSPECTIVE STUDIES")	487334
S23	MESH.EXACT.EXPLODE("RISK FACTORS")	745241
S24	cohort	576709
S25	compared	3146411
S26	groups	5953233
S27	multivariate	352213
S28	S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27	10025038
S29	S28 NOT S16	8457253
S30	S11 AND S29	60
S31	S18 OR S30	68

Es wurde eine verknüpfte Suche nach RCT und Nicht-RCT durchgeführt.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<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. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p> <p>Filter Non-RCT nach: Furlan, AD, Irvin, E, Bombardier, C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006;59(12):1303-11. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p> <p>Filter für Kinder-Studien nach: Boluyt N, Tjosvold L, Lefebvre C, Klassen TP, Offringa M, “Usefulness of Systematic Review Search Strategies in Finding Child Health Systematic Reviews in MEDLINE.” Arch Pediatr Adolesc Med, 162:2, 2008. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S32	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor")	1744
S33	ivacaftor*	1992
S34	RN(873054-44-5)	1316
S35	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	722
S36	S32 OR S33 OR S34 OR S35	2065



S37	EMB.EXACT.EXPLODE("lumacaftor")	778
S38	lumacaftor*	1065
S39	RN(936727-05-8)	599
S40	"VX-809" OR VX809 OR "VX 809"	552
S41	S37 OR S38 OR S39 OR S40	1122
S42	S36 AND S41	904
S43	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor plus lumacaftor")	398
S44	orkambi	181
S45	S42 OR S43 OR S44	913
S46	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1364580
S47	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	198216
S48	placebo*	433195
S49	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	365622
S50	S46 OR S47 OR S48 OR S49	1621147
S51	S45 AND S50	164
S52	EMB.EXACT.EXPLODE("clinical article")	2077256
S53	EMB.EXACT.EXPLODE("MAJOR CLINICAL STUDY")	3329353
S54	EMB.EXACT.EXPLODE("CONTROLLED STUDY")	6670725
S55	EMB.EXACT.EXPLODE("PROSPECTIVE STUDY")	522136
S56	cohort	893848
S57	compared	4385631
S58	groups	6189691
S59	MULTIVARIATE	477816
S60	S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59	14592308
S61	S45 AND S60	542
S62	S51 OR S61	598
S63	emb.exact.explode("child")	2980915
S64	emb.exact.explode("adolescent")	1564822
S65	emb.exact.explode("infant")	1150104
S66	emb.exact.explode("pediatrics")	130559
S67	emb.exact.explode("puberty")	47535
S68	emb.exact.explode("minor (person)")	573
S69	emb.exact.explode("school")	510367
S70	infant* OR infancy OR newborn* OR baby* OR babies OR neonat* OR preterm* OR prematur*	1727230

S71	postmatur* OR child* OR schoolchild* OR preschool OR school near/1 age*	3292003
S72	toddler* OR kid OR kids OR adoles* OR teen* OR boy* OR girl*	2033972
S73	minors* OR pubert* OR pubescen* OR prepubescen* OR pediatric* OR paediatric*	2172209
S74	nursery near/1 school* OR kindergar* OR primary near/1 school* OR secondary near/1 school*	46205
S75	elementary near/1 school* OR high near/1 school* OR highschool*	66820
S76	S63 OR S64 OR S65 OR S66 OR S67 OR S68 OR S69 OR S70 OR S71 OR S72 OR S73 OR S74 OR S75	5754410
S77	S62 AND S76	455
S78	S31 OR S77	477
S79	S31 OR S77	451 <sup>a</sup>

Es wurde eine verknüpfte Suche nach RCT und Nicht-RCT durchgeführt.

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	(orkambi):ti,ab,kw	15
#2	(lumacaftor or VX-809 or VX809 or "VX 809"):ti,ab,kw	104
#3	(ivacaftor or VX-770 or "VX 770" or VX770 or KALYDECO):ti,ab,kw	305
#4	#2 AND #3	100
#5	#1 OR #4	106

**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**

Studienregister	Treffer insgesamt	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	45	0	45
EU Clinical Trials Register	29	8	21
WHO – ICTRP-Portal	91	45	46
PharmNet.Bund	26	16	10

<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>	26.11.2018
<b>Suchstrategie</b>	Suche 1: orkambi Suche 2: (ivacaftor OR kalydeco OR VX770 OR "VX 770") AND (lumacaftor OR VX809 OR "VX 809")
<b>Treffer</b>	21

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018
<b>Suchstrategie</b>	orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR "VX 809") AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [field : other terms]
<b>Treffer</b>	45

<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>	26.11.2018
<b>Suchstrategie</b>	Suche 1: ivacaftor AND lumacaftor Suche 2: orkambi Suche 3: ivacaftor AND VX-809 Suche 4: ivacaftor AND VX809 Suche 5: ivacaftor AND 936727-05-8 Suche 6: lumacaftor AND VX-770 Suche 7: lumacaftor AND VX770 Suche 8: lumacaftor AND 873054-44-5 Suche 9: lumacaftor AND kalydeco
<b>Treffer</b>	46

<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>	26.11.2018
<b>Suchstrategie</b>	Suche 1: lumacaftor [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 2: orkambi [textfelder] Suche 3: VX-809 [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 4: lumacaftor [active substance] AND VX-770 [active substance] Suche 5: VX-809 [active substance] AND VX-770 [active substance]
<b>Treffer</b>	10

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

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

Studienregister	Treffer insgesamt	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	45	0	45
EU Clinical Trials Register	29	8	21
WHO – ICTRP-Portal	91	45	46
PharmNet.Bund	26	16	10

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	www.clinicaltrialsregister.eu
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018
<b>Suchstrategie</b>	Suche 1: orkambi Suche 2: (ivacaftor OR kalydeco OR VX770 OR "VX 770") AND (lumacaftor OR VX809 OR "VX 809")
<b>Treffer</b>	21

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	26.11.2018
<b>Suchstrategie</b>	orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR "VX 809") AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [field : other terms]
<b>Treffer</b>	45

<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>	26.11.2018
<b>Suchstrategie</b>	Suche 1: ivacaftor AND lumacaftor Suche 2: orkambi Suche 3: ivacaftor AND VX-809 Suche 4: ivacaftor AND VX809 Suche 5: ivacaftor AND 936727-05-8 Suche 6: lumacaftor AND VX-770 Suche 7: lumacaftor AND VX770 Suche 8: lumacaftor AND 873054-44-5 Suche 9: lumacaftor AND kalydeco
<b>Treffer</b>	46

<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>	26.11.2018
<b>Suchstrategie</b>	Suche 1: lumacaftor [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 2: orkambi [textfelder] Suche 3: VX-809 [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 4: lumacaftor [active substance] AND VX-770 [active substance] Suche 5: VX-809 [active substance] AND VX-770 [active substance]
<b>Treffer</b>	10

### **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**

<b>Nr.</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
1.	Egan, ME. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor in a pediatric cohort homozygous for F508del-CFTR. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;195(7):849-50.	A8
2.	McLearn-Montz, AJ, Singh, SB, Larson Ode, K, Fischer, AJ. Linear growth in children receiving ivacaftor or ivacaftor-lumacaftor for cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2018;53:386.	A4
3.	Southern, KW, Patel, S, Sinha, IP, Nevitt, SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(8).	A1
4.	McNamara, J, McColley, SA, Owen, CA, Liu, F, Tian, S, Waltz, D, et al. A 2-part, phase 3 single-arm study to evaluate the safety and pharmacokinetics (PK) of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) combination therapy in patients (pts) aged 2 to 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;17:S2-S3.	A5

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Publikation	Ausschlusskriterium
1.	Egan, ME. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor in a pediatric cohort homozygous for F508del-CFTR. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;195(7):849-50.	A4
2.	Espinosa, R, Mai, J, Guan, W, Moen, C, Laguna, TA. The effect of CFTR modulator therapy on weight gain in cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2018;53:391.	A1
3.	Labaste, A, Ohlmann, C, Mainguy, C, Jubin, V, Perceval, M, Coutier, L, et al. Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2017;16(6):709-12.	A1
4.	McLearn-Montz, AJ, Singh, SB, Larson Ode, K, Fischer, AJ. Linear growth in children receiving ivacaftor or ivacaftor-lumacaftor for cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2018;53:386.	A4
5.	Southern, KW, Patel, S, Sinha, IP, Nevitt, SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(8).	A5



#### 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

Nr.	Register	Ausschlusskriterium
1.	Euctr. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozyg. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11</a>	A7
2.	Euctr. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L. Vx; 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>	A2
3.	Euctr. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit. Vx; 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>	A1
4.	Euctr. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit. Vx; 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>	A1
5.	Euctr. 2014. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. Bay; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35</a>	A1
6.	Euctr. 2014. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo. Vx; 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>	A1
7.	Euctr. 2015. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16</a>	A1

8.	Euctr. 2016. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34</a>	A7
9.	Euctr. 2016. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29</a>	A1
10.	Euctr. 2016. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13</a>	A1
11.	Euctr. 2016. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks. Ctx CF; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38</a>	A1
12.	Euctr. 2016. A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. Gs US; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23</a>	A2
13.	Euctr. 2017. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18</a>	A1
14.	Euctr. 2017. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. Pti; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24</a>	A1
15.	Euctr. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41</a>	A1
16.	Euctr. 2017. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34</a>	A5
17.	Euctr. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33</a>	A5
18.	Euctr. 2017. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42</a>	A1

19.	Euctr. 2018. Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24</a>	A5
20.	Clinicaltrials.gov. Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119</a>	A5
21.	Clinicaltrials.gov. Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381</a>	A4
22.	Clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637</a>	A1
23.	Clinicaltrials.gov. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692</a>	A2
24.	Clinicaltrials.gov. The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843</a>	A5
25.	Clinicaltrials.gov. ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415</a>	A5
26.	Clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470</a>	A4
27.	Clinicaltrials.gov. Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027</a>	A4
28.	Clinicaltrials.gov. Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331</a>	A1
29.	Clinicaltrials.gov. 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>	A1
30.	Clinicaltrials.gov. 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>	A1
31.	Clinicaltrials.gov. A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366</a>	A1
32.	Clinicaltrials.gov. Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219</a>	A5
33.	Clinicaltrials.gov. iPS Cell Response to CFTR Modulators; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061</a>	A5
34.	Clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter:	A7

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105</a>	
35.	Clinicaltrials.gov. 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="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233</a>	A1
36.	Clinicaltrials.gov. Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415</a>	A7
37.	Clinicaltrials.gov. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393</a>	A5
38.	Clinicaltrials.gov. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839</a>	A1
39.	Clinicaltrials.gov. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923</a>	A1
40.	Clinicaltrials.gov. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949</a>	A1
41.	Clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663</a>	A2
42.	Clinicaltrials.gov. 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="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211</a>	A1
43.	Clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046</a>	A7
44.	Clinicaltrials.gov. : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793</a>	A5
45.	Clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602</a>	A5
46.	Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719</a>	A2
47.	Clinicaltrials.gov. Orkambi Exercise Study; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130</a>	A5
48.	Clinicaltrials.gov. Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236</a>	A2
49.	Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109</a>	A2

50.	Clinicaltrials.gov. Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214</a>	A7
51.	Clinicaltrials.gov. GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042</a>	A2
52.	Clinicaltrials.gov. Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560</a>	A1
53.	Clinicaltrials.gov. (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789</a>	A5
54.	Clinicaltrials.gov. Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527</a>	A2
55.	Clinicaltrials.gov. Personalized Therotyping Trial; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961</a>	A5
56.	Clinicaltrials.gov. Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936</a>	A2
57.	clinicaltrials.gov. Longitudinal Assessment of Exercise Capacity and Vascular Function in Patients With CF; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595</a>	A5
58.	clinicaltrials.gov. Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025</a>	A2
59.	clinicaltrials.gov. Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495</a>	A2
60.	clinicaltrials.gov. Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326</a>	A5
61.	clinicaltrials.gov. MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562</a>	A3
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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
63.	ICTRP. 2015. 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. Vx, Nct, E. D; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A6
64.	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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2

65.	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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
66.	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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
67.	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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
68.	ICTRP. 2016. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
69.	ICTRP. 2016. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
70.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
71.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
72.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
73.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallel-group, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
74.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
75.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1

76.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
77.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
78.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
79.	ICTRP. 2017. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
80.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
81.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
82.	ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of N91115 to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation Treated With Lumacaftor/Ivacaftor. N CF; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
83.	ICTRP. 2017. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, and Being Treated With Orkambi. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
84.	ICTRP. 2018. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
85.	ICTRP. 2018. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
86.	ICTRP. 2018. A Study of the Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Glucose Tolerance in Persons With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the Phe508del Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutation. P; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4

87.	ICTRP. 2018. Intestinal Current Measurements (ICM) to Evaluate the Activation of Mutant CFTR in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 12 Years and Older, Homozygous for the p.Phe508del-CFTR Mutation, Treated With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. A. D; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
88.	ICTRP. 2018. A Study of the Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia in Persons With Cystic Fibrosis. P; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
89.	ICTRP. 2018. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
90.	ICTRP. 2018. : TRANSITION: An Observational Study of the Effects on Sweat Chloride and Clinical Outcomes of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). Hs; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
91.	ICTRP. 2018. Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). Ni17043Hlj; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
92.	ICTRP. 2018. Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A7
93.	ICTRP. 2018. Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
94.	ICTRP. 2018. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. Chubx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
95.	ICTRP. 2018. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
96.	ICTRP. 2018. Effects of Orkambi on Exertional Dyspnea, Exercise Performance, and Ventilatory Responses in Adults With Cystic Fibrosis. H; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
97.	ICTRP. 2018. Validation of MRI as a Sensitive Tool to Longitudinally Monitor CF Lung Disease Progression and Response to CFTR Modulator Therapy in Young Children With CF. R01HI A, Orkambi CC, Xe MRI; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
98.	ICTRP. 2018. Changes in the respiratory microbial and biochemical environment after the start of CFTR targeted treatment in patients with cystic fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
99.	ICTRP. 2018. A Phase IIa, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated Subjects With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2



100.	ICTRP. 2018. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
101.	ICTRP. 2018. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
102.	ICTRP. 2018. iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study in CF Patients Carrying the P67L Variant. Irb; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
103.	ICTRP. 2018. Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. A., Aphp; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
104.	PharmNet. 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;	A1
105.	PharmNet. 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;	A1
106.	PharmNet. 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;	A1
107.	PharmNet. 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;	A1
108.	PharmNet. 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;	A1
109.	PharmNet. 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;	A2
110.	PharmNet. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation;	A2
111.	PharmNet. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation;	A2
112.	PharmNet. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis;	A2
113.	Euctr. 2018. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33</a>	A5

114.	Clinicaltrials.gov. A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395</a>	A5
115.	Clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132</a>	A5
116.	ICTRP. 2017. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
117.	ICTRP. 2018. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
118.	Euctr. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjec. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99</a> [Zugriff am:	A7
119.	Clinicaltrials.gov. A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466</a>	A7
120.	ICTRP. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A7
121.	ICTRP. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term, Open-label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A7
122.	PharmNet. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del;	A7

#### 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**

Nr.	Register	Ausschlusskriterium
1.	Euctr. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11</a>	A7
2.	Euctr. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L. Vx; 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>	A2
3.	Euctr. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit. Vx; 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>	A1
4.	Euctr. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit. Vx; 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>	A1
5.	Euctr. 2014. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. Bay; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35</a>	A1
6.	Euctr. 2014. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo. Vx; 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>	A1
7.	Euctr. 2015. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16</a>	A1
8.	Euctr. 2016. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34</a>	A7
9.	Euctr. 2016. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29</a>	A1
10.	Euctr. 2016. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13</a>	A1

11.	Euctr. 2016. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks. Ctx CF; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38</a>	A1
12.	Euctr. 2016. A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. Gs US; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23</a>	A2
13.	Euctr. 2017. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18</a>	A1
14.	Euctr. 2017. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. Pti; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24</a>	A1
15.	Euctr. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41</a>	A1
16.	Euctr. 2017. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34</a>	A1
17.	Euctr. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33</a>	A7
18.	Euctr. 2017. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42</a>	A1
19.	Euctr. 2018. Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24</a>	A7
20.	Clinicaltrials.gov. Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119</a>	A1
21.	Clinicaltrials.gov. Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381</a>	A4
22.	Clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637</a>	A1

23.	Clinicaltrials.gov. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692</a>	A2
24.	Clinicaltrials.gov. The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843</a>	A7
25.	Clinicaltrials.gov. ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415</a>	A1
26.	Clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470</a>	A4
27.	Clinicaltrials.gov. Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027</a>	A4
28.	Clinicaltrials.gov. Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331</a>	A1
29.	Clinicaltrials.gov. 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>	A1
30.	Clinicaltrials.gov. 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>	A1
31.	Clinicaltrials.gov. A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366</a>	A1
32.	Clinicaltrials.gov. Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219</a>	A1
33.	Clinicaltrials.gov. iPS Cell Response to CFTR Modulators; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061</a>	A1
34.	Clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105</a>	A7
35.	Clinicaltrials.gov. 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="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233</a>	A1
36.	Clinicaltrials.gov. Phase 1, QT/QTC Interval Study in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415</a>	A7
37.	Clinicaltrials.gov. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393</a>	A2
38.	Clinicaltrials.gov. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839</a>	A1

39.	Clinicaltrials.gov. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923</a>	A1
40.	Clinicaltrials.gov. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949</a>	A1
41.	Clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663</a>	A2
42.	Clinicaltrials.gov. 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="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211</a>	A1
43.	Clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046</a>	A7
44.	Clinicaltrials.gov. : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793</a>	A7
45.	Clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602</a>	A1
46.	Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719</a>	A2
47.	Clinicaltrials.gov. Orkambi Exercise Study; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130</a>	A1
48.	Clinicaltrials.gov. Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236</a>	A2
49.	Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109</a>	A2
50.	Clinicaltrials.gov. Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214</a>	A7
51.	Clinicaltrials.gov. GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042</a>	A2
52.	Clinicaltrials.gov. Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560</a>	A1
53.	Clinicaltrials.gov. (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789</a>	A2
54.	Clinicaltrials.gov. Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527</a>	A2

55.	Clinicaltrials.gov. Personalized Therotyping Trial; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961</a>	A1
56.	Clinicaltrials.gov. Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936</a>	A2
57.	clinicaltrials.gov. Longitudinal Assessment of Exercise Capacity and Vascular Function in Patients With CF; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595</a>	A1
58.	clinicaltrials.gov. Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025</a>	A2
59.	clinicaltrials.gov. Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495</a>	A2
60.	clinicaltrials.gov. Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326</a>	A1
61.	clinicaltrials.gov. MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562</a>	A3
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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
63.	ICTRP. 2015. 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. Vx, Nct, E. D; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A6
64.	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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
65.	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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
66.	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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
67.	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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
68.	ICTRP. 2016. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1

69.	ICTRP. 2016. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
70.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
71.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
72.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
73.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallel-group, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
74.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
75.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
76.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
77.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
78.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
79.	ICTRP. 2017. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1



80.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
81.	ICTRP. 2017. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
82.	ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of N91115 to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation Treated With Lumacaftor/Ivacaftor. N CF; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
83.	ICTRP. 2017. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, and Being Treated With Orkambi. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
84.	ICTRP. 2018. 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. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
85.	ICTRP. 2018. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
86.	ICTRP. 2018. A Study of the Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Glucose Tolerance in Persons With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the Phe508del Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutation. P; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
87.	ICTRP. 2018. Intestinal Current Measurements (ICM) to Evaluate the Activation of Mutant CFTR in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 12 Years and Older, Homozygous for the p.Phe508del-CFTR Mutation, Treated With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. A. D; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
88.	ICTRP. 2018. A Study of the Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia in Persons With Cystic Fibrosis. P; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
89.	ICTRP. 2018. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
90.	ICTRP. 2018. : TRANSITION: An Observational Study of the Effects on Sweat Chloride and Clinical Outcomes of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). Hs; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A7
91.	ICTRP. 2018. Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). Ni17043Hlj; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1

92.	ICTRP. 2018. Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A7
93.	ICTRP. 2018. Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
94.	ICTRP. 2018. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. Chubx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A4
95.	ICTRP. 2018. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
96.	ICTRP. 2018. Effects of Orkambi on Exertional Dyspnea, Exercise Performance, and Ventilatory Responses in Adults With Cystic Fibrosis. H; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
97.	ICTRP. 2018. Validation of MRI as a Sensitive Tool to Longitudinally Monitor CF Lung Disease Progression and Response to CFTR Modulator Therapy in Young Children With CF. R01HI A, Orkambi CC, Xe MRI; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
98.	ICTRP. 2018. Changes in the respiratory microbial and biochemical environment after the start of CFTR targeted treatment in patients with cystic fibrosis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A7
99.	ICTRP. 2018. A Phase IIa, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated Subjects With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
100.	ICTRP. 2018. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
101.	ICTRP. 2018. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
102.	ICTRP. 2018. iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study in CF Patients Carrying the P67L Variant. Irb; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A2
103.	ICTRP. 2018. Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. A., Aphp; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A1
104.	PharmNet. 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;	A1
105.	PharmNet. 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;	A1

106.	PharmNet. 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;	A1
107.	PharmNet. 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;	A1
108.	PharmNet. 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;	A1
109.	PharmNet. 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;	A2
110.	PharmNet. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation;	A2
111.	PharmNet. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation;	A2
112.	PharmNet. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis;	A2
113.	Euctr. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjec. Vx; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99</a>	A5
114.	Clinicaltrials.gov. A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466</a>	A5
115.	ICTRP. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
116.	ICTRP. 2018. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term, Open-label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. Vx; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	A5
117.	PharmNet. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del	A5

**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 4-73 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 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-809-115

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><i>Primäres Ziele:</i></p> <p><b>Teil A:</b> Untersuchung der pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Lumacaftor/Ivacaftor und deren Metaboliten bei CF-Patienten im Alter von 2 – 5 Jahren, die hF508del sind</p> <p><b>Teil B:</b> Untersuchung der Sicherheit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 2 – 5 Jahren , die hF508del sind)</p> <p><i>Sekundäre Ziele:</i></p> <p><b>Teil A:</b> Untersuchung der Sicherheit von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 2 – 5 Jahren, die hF508del sind</p> <p><b>Teil B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Untersuchung der pharmakodynamischen (PD) Eigenschaften von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor für Patienten im Alter von 2 – 5 Jahren mit CF (hF508del)</li> <li>2. Untersuchung des pharmakodynamischen Ansprechen ohne Zugabe von Medikation nach der Auswasch-Periode</li> <li>3. Untersuchung der PK für Lumacaftor und Ivacaftor und deren dazugehörigen Metaboliten bei CF-Patienten im Alter von 2 – 5 Jahren, die hF508del sind</li> </ol>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Zweiphasige (Teil A und B), nicht vergleichende, offene, nicht randomisierte, multizentrische Phase 3 Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 1 (Version 2.0 vom 01.08.2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hinzufügung einer Auswasch-Periode zur Evaluierung des pharmakodynamischen Ansprechens ohne Zugabe von Medikation in Teil B</li> <li>- Entfernung des Ausschlusskriteriums vorhergesagter prozentualer FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) aus Teil A und B zur Vermeidung von Ausschlüssen von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, welche ansonsten geeignet wären aber aufgrund deren Alters keine Spirometrie durchführen konnte.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unterzeichnete Einverständniserklärung (ICF) durch einen gesetzl. Vertreter und wenn zutreffend, durch den Patienten unterzeichnete Zustimmungserklärung.</li> <li>2. Einverständnis und Bereitschaft des gesetzl. Vormunds bzgl. Arztvisiten, des Behandlungsplan, studienbedingte Einschränkungen, Labortests und weitere Studienprozeduren.</li> <li>3. Patienten (weiblich und männlich) im Alter zwischen 2 und 5 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Zustimmungserklärung für den neuen Studienteil.</li> <li>4. Patienten mit einem Körpergewicht von <math>\geq 8</math> kg (ohne Schuhe) und mit leichter Bekleidung zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>5. Patienten mit diagnostizierter CF zum Zeitpunkt des Screenings. CF wurde folgendermaßen definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 CF-verursachende Mutationen (dokumentiert in der Patientenakte) <u>und</u></li> <li>• chronische sinopulmonale Erkrankung <u>oder</u> gastrointestinale/ernährungsbedingte Störungen; <u>oder</u></li> <li>• nur Teil B betreffend: Schweißchlorid-Wert <math>\geq 60</math> mmol/L nach Pilocarbin-Iontophorese (dokumentiert in der Patientenakte) oder nach Schweißchlorid-Test während des Screenings. Falls ein vorhergehender, geeigneter Schweißchlorid-Wert in der Patientenakte dokumentiert war, reichte dieser bereits aus.</li> </ul> </li> <li>6. Patienten welche hF508del sind (bestätigter Genotyp zum Zeitpunkt des Screenings). Falls das Genotypisierungsergebnis zum Zeitpunkt des CFTR-Screenings</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht vor Tag 1 verfügbar war, jedoch ein geeigneter, vorhergehender Schweißchlorid-Test in der Patientenakte dokumentiert wurde, reichte dieser zur Eignung aus. Folgende Punkte sind zu beachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, welche in die Studie aufgenommen wurden, deren Genotypisierung-Screening jedoch keine Studientauglichkeit bescheinigte, wurden von der Studie ausgeschlossen.</li> <li>• Patienten, welche bereits in Teil A teilgenommen haben und an Teil B der Studie teilnehmen, sind von den Kriterien nicht betroffen.</li> </ul> <p>7. Patienten mit stabiler CF-Erkrankung nach Begutachtung durch einen Prüfarzt zum Zeitpunkt der Visite</p> <p>8. Patienten, welche Bereit waren die CF-Medikation zu Tag 15 (Teil A der Studie) oder zur Sicherheits-Nachvisite (Teil B der Studie) beizubehalten, sofern anwendbar.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorhergehende Komorbiditäten zum Zeitpunkt des Screenings, welche nach Einschätzung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen oder zu einem zusätzlichen Risiko in Verbindung mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor führen könnten (z.B. Zirrhose mit portaler Hypertension).</li> <li>2. Jegliche klinisch relevanten Labor-Komplikationen zum Zeitpunkt des Screenings, welche die Studienbewertung beeinflussen oder ein Risiko für den Patienten darstellen könnte (nach Einschätzung des Prüfarztes). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede der folgenden Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings:</li> <li>• Hämoglobin-Wert &lt; 10g/dL</li> <li>• ALT, AST oder Bilirubin-Wert von &gt; 2 x ULN-Wert</li> </ul> </li> <li>3. Abweichende Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate von <math>\leq 45</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (berechnet nach der Bedside-Schwartz-Gleichung).</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion, PEx oder Veränderung in der Therapie (Antibiotika mit eingeschlossen) für eine pulmonale Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn.</p> <p>5. QT-Zeit von &gt; 450 ms bei einem Standard 12-Kanal-EKG zum Zeitpunkt des Screenings. Sollte die QT-Zeit mehr als 450 ms zum Zeitpunkt des Screenings betragen, wurde das EKG zweimal wiederholt. Der mittlere gemessene QT-Wert wurde zur Beurteilung der Eignung herangezogen.</p> <p>6. Vorhergegangene Organ- oder hämatologische Transplantationen</p> <p>7. Andauernde oder vorhergegangene Teilnahme an klinischen Studien (Studien mit Lumacaftor und/oder Ivacaftor mit eingeschlossen) innerhalb von 30 Tagen zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Auswasch-Periode von 5 terminalen Halbwertszeiten aus der vorhergehenden Studie oder 30 Tage, müssen verstrichen sein zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Die Dauer des Zeitraums kann länger sein, abhängig von den lokalen Zulassungsregulierungen. Anmerkung: Andauernde Teilnahme an einer klinischen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) war verboten.</li> </ul> <p>8. Gebrauch von untersagter Medikation oder Nahrung innerhalb der spezifizierten Dauer vor der ersten Dosis mit Lumacaftor/Ivacaftor.</p> <p>9. Vorhergehender Katarakt/Linseneintrübung oder Evidenz für einen Katarakt/eine Linseneintrübung, welche(r) von einem lizenzierten Ophthalmologen während des ophthalmologischen Untersuchung zum Zeitpunkt des Screenings als klinisch relevant eingestuft wird. Die ophthalmologische Untersuchung während des Screenings war nicht erforderlich, wenn die</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dokumentation der Untersuchung dem Studienprotokoll entsprach und innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening erfolgte. Patienten mit einer dokumentierten, bilateralen Linsenentfernung waren von diesem Kriterium nicht betroffen.</p> <p>10. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist Prüfer oder Zweitprüfer, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><b>Teil A:</b> 5 Zentren in den USA.  <b>Teil B:</b> 20 Zentren in den USA</p> <p>Daten wurden von einem Data Monitoring Committee (DMC) überwacht, welches aus dem <i>Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics and Therapeutics Development Network</i> bestand (nur für Teil B).</p> <p>Das klinische Projektmanagement und das Data Management wurde von Quintiles, Inc. durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Teil A und B:</b></p> <p>Studienarm 1 (Patienten mit einem Körpergewicht von &lt; 14 kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lumacaftor/Ivacaftor 100/125 mg alle 12 Stunden eine Kapsel Granulat, täglich.</li> </ul> <p>Studienarm 2 (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lumacaftor/Ivacaftor 150/188 mg alle 12 Stunden eine Kapsel Granulat, täglich.</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><i>Primäre Endpunkte:</i></p> <p><b>Teil A:</b> Pharmakokinetische Parameter  <b>Teil B:</b> Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen, Laborwerten, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, ophthalmologische Werte, Spirometrie</p> <p><i>Sekundäre Endpunkte:</i></p> <p><b>Teil A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetische Parameter der Metaboliten von Lumacaftor und Ivacaftor</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit anhand von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unerwünschten Ereignisse, Laborwerten, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, Spirometrie</p> <p><b>Teil B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Schweißchlorids zu Woche 24 und zwischen Woche 24 und 26</li> <li>• Änderung des BMI und BMI z-Score zu Woche 24</li> <li>• Änderung des Gewichts und Gewicht z-Score zu Woche 24</li> <li>• Änderung der Statur und des Statur z-Score zu Woche 24</li> <li>• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 24</li> <li>• Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24</li> <li>• Anzahl Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24</li> <li>• Änderung der fäkalen Elastase zu Woche 24</li> <li>• Änderung des immunreaktiven Trypsinogens zu Woche 24</li> <li>• Änderung der mikrobiologischen Kulturen zu Woche 24</li> <li>• Änderung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24</li> <li>• Akzeptanz des LUM/IVA Granulats</li> <li>• Änderung des LCI<sub>2,5</sub> und LCI<sub>5,0</sub> zu Woche 24</li> <li>• Pharmakokinetik von Lumacaftor, Ivacaftor und deren Metaboliten</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte für Teil A: Screening Periode (Tag -28 bis Tag 1); Behandlungsperiode (Tag 1 bis Tag 15); +10 Tage nach letzter Dosis (Nachkontrolle). Erhebungszeitpunkte für Teil B: Screening Periode (Tag -28, Tag -1, Tag 1) Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 24); Auswaschphase (Woche 24 bis Woche 26); Nachkontrolle (Woche 26).</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse wurden erhöhte Leberwerte in den statistischen Analyseplan hinzugefügt.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden keine formalen Fallzahlberechnungen für Teil A oder Teil B

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<b>Teil A und B:</b> Patienten konnten die Studie jederzeit auf Wunsch ihrerseits oder des gesetzl. Vormundes abbrechen. Die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor konnte jederzeit abgebrochen werden, wenn Sicherheitsbedenken, Verhaltensbedenken, Nicht-Einhalten der Studienprozeduren oder administrative Begründungen nach Ermessen des Prüfarztes vorlagen. Wenn die Therapie in Teil B der Studie von abgebrochen wurde, wurde der Patient weiterhin beobachtet und entsprechend den Protokollvorgaben beurteilt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine nicht vergleichende Studie, bei der die Patienten abhängig von ihrem Körpergewicht behandelt wurden. Eine Randomisierung für Teil A oder B war nicht erforderlich.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
<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.
<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.
<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?	Es handelte sich um eine nicht vergleichende Studie. Jedoch wurden die Patienten und ihre gesetzlichen Vertreter über die studienbezogene Spirometrie (Teil A und B, Patienten im Alter von $\geq 3$ Jahren zum Zeitpunkt des entsprechenden Screenings), Schweißchlorid (nur Teil B) und LCI-Ergebnisse (Nur Teil B, Patienten im Alter von $\geq 3$ Jahren zum Zeitpunkt des Screenings und der optionalen LCI Substudie zugestimmt haben) nicht informiert, unabhängig davon ob der Patient die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor dauerhaft abgebrochen hat.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.

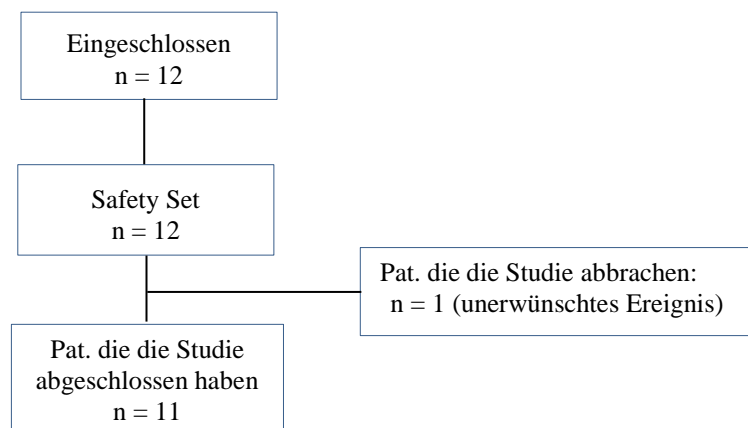
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																								
<b>12</b>	Statistische Methoden																									
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Teil A:</b> Deskriptive Auswertung der jeweiligen Parameter.</p> <p><b>Teil B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit: deskriptive Auswertung.</li> <li>• Änderungen metrischer Parameter zu Woche 24: deskriptive Kennzahlen inkl. 95% Konfidenzintervallen und p-Werten.</li> <li>• Pulmonale Exazerbationen: Kaplan-Meier Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten; Anzahl der Exazerbationen standardisiert mittels der Studiendauer wird deskriptiv dargestellt.</li> </ul>																								
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Mit Ausnahme der zwei gewichtsbasierten Strata wurden keine weiteren Subgruppen spezifiziert.																								
<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	<p><b>Teil A:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>L100/I125 q12h</th> <th>L150/I188 q12h</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Randomisiert</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>b) Safety Set</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>c) FAS</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Teil B:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>L100/I125 q12h</th> <th>L150/I188 q12h</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Randomisiert</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>b) Safety Set</td> <td>19</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>c) FAS</td> <td>19</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table>		L100/I125 q12h	L150/I188 q12h	a) Randomisiert	-	-	b) Safety Set	4	8	c) FAS	-	-		L100/I125 q12h	L150/I188 q12h	a) Randomisiert	-	-	b) Safety Set	19	41	c) FAS	19	41
	L100/I125 q12h	L150/I188 q12h																								
a) Randomisiert	-	-																								
b) Safety Set	4	8																								
c) FAS	-	-																								
	L100/I125 q12h	L150/I188 q12h																								
a) Randomisiert	-	-																								
b) Safety Set	19	41																								
c) FAS	19	41																								
<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> 13.05.2016 (erster geeigneter Patient hat die																								

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Einverständniserklärung unterschrieben) <i>Ende:</i> 08.09.2017 (letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig zu Ende.

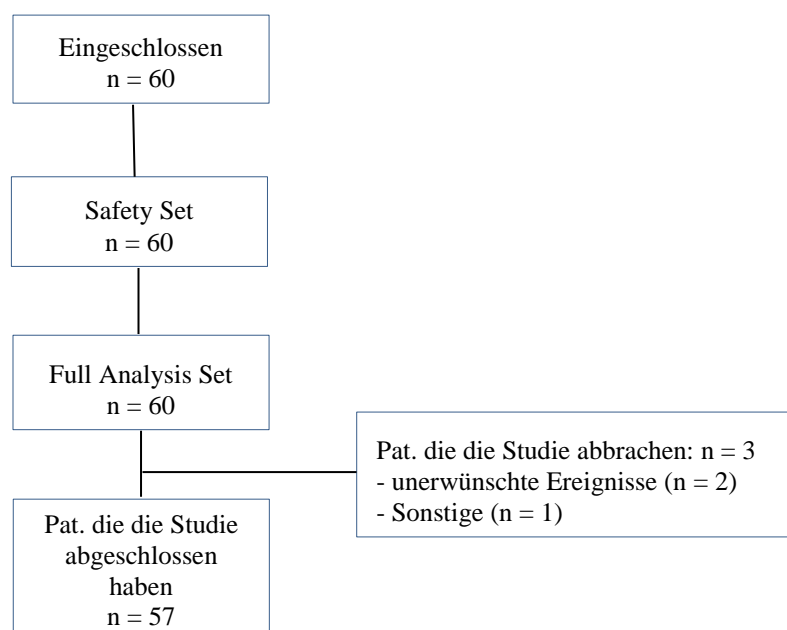
**a: nach CONSORT 2010.**

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

### Teil A:



### Teil B:



#### **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 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-809-115

Studie: VX15-809-115

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX15-809-115	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

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:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

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:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline und dem Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase bzw. für die folgenden zwei Wochen Follow-Up für die Studienpopulation prinzipiell kein hohes Verzerrungspotenzial besitzen. Das hohe Verzerrungspotenzial im Sinne der in der Dossier-Vorlage geforderten Einstufung besteht für den



direkten Vergleich gegen eine Vergleichstherapie, was aber in der Studie nicht untersucht werden konnte.

Die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BST bei CF-Patienten ab 6 Jahren mit homozygoten F508del Mutationen im CFTR-Gen ist bereits abgeschlossen und ergab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Ziel der hier dargestellten Studie VX15-809-115 war es vor diesem Hintergrund, die Sicherheit und Verträglichkeit der dem Körpergewicht angepassten 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 auftreten. Für diese Beurteilung sind die dargestellten Behandlungseffekte also nicht per se mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet.

Es wird nichts desto trotz auch für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der Standpunkt des Vergleichs gegen eine Vergleichstherapie angenommen. Jedoch gilt für die einzelnen Endpunkte analog wie auf Studienebene, dass sie bezüglich des Studienziels und der Beschreibung der Vorher-Nachher-Änderungen - und damit für vergleichende Beurteilung der Effekte zu den RCT-Ergebnissen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind - prinzipiell nicht hochverzerrt sind.

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

- **Morbidität: absolute Veränderung des LCl<sub>2,5</sub> zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**
- **Morbidität: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**
- **Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**
- **Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24**
- **Morbidität: Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24**
- **Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**
- **Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsins zu Woche 24 und nach zweiwöchiger Auswaschphase**
- **Mortalität bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class bis Woche 24**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

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

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

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

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

---

---