

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco[®])

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 E

Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	49
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.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	58
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	63
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	64
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	66
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	68

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	68
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	68
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	69
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	69
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	72
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	73
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	75
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	75
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	77
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	80
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	89
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	90
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	94
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	96
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.5	Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.6	Morbidität: CF-bedingte Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	105
4.3.2.3.3.8	Morbidität: Veränderung des IRT über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	108
4.3.2.3.3.9	Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.10	Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen – weitere Untersuchungen.....	112

4.3.2.3.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.3.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.13	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen	120
4.3.2.3.3.15	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	124
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	128
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	128
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	129
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	136
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	137
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	137
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	137
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	137
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	138
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	139
4.7	Referenzliste.....	140
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		146
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		151
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		153
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		157
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		187
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		201

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT.....	17
Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	23
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT.....	28
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht randomisierte Studien.....	31
Tabelle 4-5: Darstellung der Patientencharakteristika der Studie VX15-770-124	40
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	61
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	69
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	73
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-124 Part A) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-124 Part B) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX15-770-124.....	90
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set	93
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS	95
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	96
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS	97
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	98

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS....	99
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Morbidity: pulmonale Exazerbationen“ – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS	101
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr“ – weitere Untersuchungen – FAS	101
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS	102
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Morbidity: CF-bedingte Hospitalisierung“ – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS	103
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl an Tagen mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr“ – weitere Untersuchungen – FAS	104
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS.....	104
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS (nur Patienten mit validen Messwerten)	106
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse“ – weitere Untersuchungen – FAS (nur Patienten mit validen Messwerten)	106
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des IRT über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des IRT über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS	109
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen – Safety Set... ..	111
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS.....	113
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	115

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set.....	117
Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen – Safety Set	119
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set	121
Tabelle 4-69: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Studie VX15-770-124	124
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	136
Tabelle 4-71: Liste der eingeschlossenen Studien	139
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-770-124.....	187
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-770-124	202

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-5: Flow-Chart der Studie VX15-770-124	200

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CF	zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
etc.	et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FEF _{25%-75%}	Forciertes Volumen in der mittleren Phase der Expiration (Forced Expiratory Flow, midexpiratory phase)
FEV ₁	forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FRC	Funktionelle Residualkapazität (Functional Residual Capacity)

Abkürzung	Bedeutung
FVC	forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Inc.	Incorporated
IPFT	Lungenfunktionstest für Kinder (Infant Pulmonary Function Testing)
IRT	immunreaktives Trypsinogen
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IVA	Ivacaftor
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LCI	Lung Clearance Index
m ²	Quadratmeter
M1	Hydroxymethylivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftorcarboxylat (Metabolit 6)
MBW	Multiple-Breath-Washout
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
OE	augenärztliche Untersuchung (Ophthalmologic Examination)
PT	Preferred Term

Abkürzung	Bedeutung
q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tab.	Tabelle
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
µg	Mikrogramm
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UT	Utah
v. a.	vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
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

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet E von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung der Anwendungsgebiete A, B und C dar und umfasst Kinder mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis; CF) ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (im Folgenden auch Zielpopulation genannt) [1].

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor aus diesen Ergebnissen. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung von Patienten mit CF gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu bewerten. Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert werden.

Die hierfür herangezogene Studie ist die Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL), es liegt keine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial; RCT) für diese Indikation vor. Die Studie VX15-770-124 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) für das Anwendungsgebiet E von Ivacaftor, bei der es der EMA insbesondere darum ging, die Sicherheit für diese Patientenpopulation bei angenommener Wirksamkeit zu überprüfen [2].

Patientenpopulation

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

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur:

- Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Kinder ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R betrachtet. Die Patientenpopulation der Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R wird im Anwendungsgebiet C separat betrachtet.

Intervention und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor als Granulat in einer Dosis von 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder zwischen 7 kg und weniger als 14 kg Körpergewicht bzw. von 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg. Das Granulat wird mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung (wie im Studienhandbuch aufgeführt) gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung bei Kindern mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen [3-5].

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als Best Supportive Care (BSC), welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und ausschließlich eine Linderung der mit CF-assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben.

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 26. Juni 2019 zu Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung der CF BSC als zVT festgelegt [6], daher wird im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die in der eingeschlossenen Studie VX15-770-124 erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Part B

Morbidität

- Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen
- Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen

- Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen
- Pulmonale Exazerbationen
 - Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
 - Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- CF-bedingte Hospitalisierungen
 - Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen
 - Anzahl an Tagen mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr
 - Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen
- Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen
 - Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen
 - Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse
- Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen (IRT) über 24 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Part A und Part B

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen

Morbidität

- Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) über 14 Tage bzw. 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) über 14 Tage bzw. 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen

Studientypen

Es werden die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen (Part A und Part B), multizentrischen open-label Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL) der Phase-III dargestellt. Die Studie untersucht zwei Dosis-Strata (Part A: 50 mg und 75 mg; Part B: 50 mg) des zu bewertenden Arzneimittels. Die Behandlungsdauer von Part A belief sich auf vier Tage; die von Part B auf 24 Wochen. Studienbeginn war der 25. August 2016. Die Studie VX15-770-124 umfasst insgesamt sieben Kohorten verschiedener Altersgruppen. Die Kohorten 1 und 5 umfassen Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten. Jüngere Patienten werden nachfolgend in weiteren Kohorten aufgenommen. Dies bedeutet, dass die Kohorten 2, 3, 4, 6 und 7 Patienten umfassen, die jünger sind als die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Population der 12 bis < 24 Monate alten Kinder. Die Studie VX15-770-124 ist für Patienten im Alter von weniger als 12 Monaten (Kohorten 2, 3, 4, 6 und 7) noch laufend, sodass in diesem Dossier einzig die Daten zu Kohorte 1 (Part A) und Kohorte 5 (Part B) gezeigt werden, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung im vorliegenden Anwendungsgebiet waren.

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen (Part A und Part B), multizentrischen open-label Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL) der Phase-III herangezogen.

Für die Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen wie interne Informationssysteme und Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers verwendet. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien untersucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt (Tabelle 4-1):

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten und einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Kinder mit CF ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Kinder mit CF, die jünger als 12 Monate sind oder über 25 kg wiegen mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, oder Kinder ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor-Granulat 50 mg oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht randomisierte Studie	5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	6	Weniger als 8 Wochen	6
Studienstatus ^a	Studie abgeschlossen oder Studienergebnisse liegen vor	7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	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
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Da keine RCT-Studie zur Beantwortung der Fragestellung existiert, wurde eine zusätzliche Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien Nummer 3 und 5 wurden hierfür entsprechend angepasst (Tabelle 4-4).

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen einarmigen, nicht randomisierten Studie VX15-770-124 erfolgte in zwei Schritten: 1. endpunktübergreifend auf Studienebene und 2. auf Endpunktebene.

Studienebene

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F. Hierbei wurden die methodischen Charakteristika der Studie endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Es wurden Aspekte der Studienmethodik, der Erzeugung der Randomisierungssequenz, die verdeckte Gruppenteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfarzt sowie Verzerrungen bei der Berichterstattung und anderer Aspekte beurteilt. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Da für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens nur die Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-770-124 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen werden können, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten (Intention to treat (ITT)-Prinzip), zur Berichterstattung sowie zu weiteren möglichen verzerrenden Punkten berücksichtigt.

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flowchart dargestellt (Anhang 4-E). Dazu wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Bewertungsgrundlage bilden der Studienbericht und das Studienprotokoll der Studie.

Synthese der Ergebnisse

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der der Bewertung zugrundeliegenden Studie wurden berichtet. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Subgruppenanalysen wurden aufgrund der kleinen Stichprobengröße (Part A: 50 mg N = 5; 75 mg N = 2; Part B: N = 19) nicht dargestellt. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde ebenfalls nicht durchgeführt, da die Bewertung auf Grundlage nur einer Studie erfolgte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der Zulassungsstudie VX15-770-124 eingeschätzt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-770-124 werden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt und anschließend im Abschnitt 4.3.2.4 zusammengefasst.

Im Rahmen der Schlussfolgerung zum Zusatznutzen wird ferner die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) BSC bei älteren Patienten mit CF und den gleichen Gating-Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert. Bei diesen Patienten handelt es sich um CF-Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation (Anwendungsgebiet A) und um CF-Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B). Die Ergebnisse zu diesen Populationen werden separat in den Modulen 4A bzw. 4B dargestellt.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (Europäische Gemeinschaft; EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA [7] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann prüfen, ob aufgrund von Übertragung von Evidenz ein Zusatznutzen für eine Population anerkannt werden kann.

Für den angestrebten Evidenztransfer des vorliegenden Nutzendossiers betrifft das wie oben bereits genannt Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlicher Altersklassen: Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten (Anwendungsgebiet E) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit auf Basis des Evidenztransfers ein Zusatznutzen für die Population in Anwendungsgebiet E übertragen werden kann.

Ivacaftor wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersklassen mit den gleichen Gating-Mutationen

Die Kinder der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes E haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) wie die Populationen aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den Anwendungsgebieten A und B. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Patienten im Alter von 12 – 24 Monaten (Anwendungsgebiet E) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Im Rahmen des pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körperrgewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor sowie die optimale Darreichungsform gefunden [2]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet E vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer in den Anwendungsgebieten A und B gezeigt werden konnten.

Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Der natürliche Verlauf der CF ist in Patienten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbar

Die CF ist eine genetisch bedingte, chronisch-progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen und Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Die Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes E haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen wie die Kinder-, Jugendlichen- und Erwachsenenpopulationen in den Anwendungsgebieten A und B. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters (Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten in Anwendungsgebiet E und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren in den Anwendungsgebieten A und B).

Innerhalb dieser Populationen ist aufgrund desselben Genotyps ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können [8].

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden ausgeprägter je älter ein Patient wird [9, 10]. Bei den jungen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet E ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten der Anwendungsgebiete A und B.

Dennoch sind bei Kindern in dieser Altersstufe bereits deutliche Symptome und Manifestationen der CF zu erkennen, v. a. Pankreasschäden und -dysfunktion sowie eingeschränkte Lungenfunktion [11-13].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Der Krankheitsverlauf an sich ist bei CF-Patienten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbar.

In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ist, da das Ziel der CF-Therapie gerade in einer jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist [14].

Die Wirksamkeit und Sicherheit ist innerhalb von Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlichem Alter übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R werden im vorliegenden Dossier anhand der einarmigen Studie VX15-770-124 im Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF ab einem Alter von 6 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen sind separat in den Modulen 4A bzw. 4B dargestellt.

In Hinblick auf pulmonale Exazerbationen traten bei ca. 42 % aller Kinder mindestens eine Exazerbation auf. In den Anwendungsgebieten A und B zeigte sich eine substantielle und dauerhafte Verbesserung von pulmonalen und extrapulmonalen Parametern u. a. einer Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen.

In Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße zeigten sich in der Studie VX15-770-124 numerische Verbesserungen. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Bei den Anwendungsgebieten A und B lassen sich vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts.

Hervorzuheben ist die in der Studie VX15-770-124 gezeigte Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mittlere Verminderung um 33,8 mmol/l). Im Vergleich zur Studie VX15-770-124 wurde eine statistisch signifikante Verminderung dieses Parameters im Mittel in der gleichen Größenordnung bei den älteren Patienten in den Anwendungsgebieten A und B erreicht. Diese rapide und nachhaltige Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß über die verschiedenen Altersklassen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete A, B und C.

Der statistisch signifikante Anstieg der fäkalen Elastase-1 um 164,7 µg/g deutet besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet E ansonsten bisher als irreversibel galt (u. a. deswegen wurde dieser Parameter für die Patienten in den Anwendungsgebieten A und B nicht erhoben). Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete eindeutig vorhanden ist.

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX15-770-124 zeigten sich ebenfalls keine auffälligen Abweichungen zu den Anwendungsgebieten A und B, sodass für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet E von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann.

Insgesamt zeigten sich in den einzelnen Populationen der Anwendungsgebiete A, B, und E vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor, sodass aus Sicht von Vertex Kriterium 3 der Vergleichbarkeit ebenfalls erfüllt ist und somit die Evidenz wie auch das Ausmaß des Zusatznutzens von den älteren CF-Populationen in den Anwendungsgebieten A und B auf die jüngere CF-Population im vorliegenden Anwendungsgebiet E übertragen werden kann.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor in der vorliegenden Indikation (Anwendungsgebiet E) Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten in ihrer Beurteilung berücksichtigt [2, 15].

Fazit:

Zusammengefasst zeigt sich, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in Anwendungsgebiet A, B und E erfüllt sind. Die Ergebnisse beider Populationen (Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten (Anwendungsgebiet E) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiete A und B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der Populationen in Anwendungsgebiet A und B auf die Population in Anwendungsgebiet E übertragen werden und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Evidenz der älteren CF-Populationen in den Anwendungsgebieten A und B wurde ebenfalls in Anwendungsgebiet C auf die Population Kinder mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen übertragen und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die CF ist eine progressive Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation von Krankheitslast, deren Geschwindigkeit von der zugrundeliegenden Mutation bestimmt ist. Im Anwendungsgebiet C und E werden die gleichen Mutationen berücksichtigt, wie auch in den Anwendungsgebieten A und B. Somit ist davon auszugehen, dass das Kontinuum der Krankheitsprogression bei CF-Patienten mit Gating-Mutationen im vorliegenden Gesamt-Dossier (Anwendungsgebiete A, B, C und E) abgebildet ist und somit den lückenlosen Transfer der Erkenntnisse von den älteren (und somit schwerer kranken) Populationen auf die jüngeren erlaubt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor sind ebenfalls innerhalb der Populationen der Anwendungsgebiete A, B und C vergleichbar (siehe hierzu Modul 4A, 4B und 4C) und stehen somit auch in Einklang mit der jüngsten Population im vorliegenden Anwendungsgebiet E.

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, deckt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF und ermöglicht es, frühzeitig nach einer CF-Diagnose im Rahmen des Neugeborenen-Screenings mit einer kausalen CF-Therapie beginnen zu können. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf ist für Ivacaftor ein **beträchtlicher Zusatznutzen** festzustellen (siehe Tabelle 4-70). Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen von CF bei und führt so zu einer erhöhten Lebenserwartung und einem verbesserten Gesundheitszustand.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monate mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	beträchtlich
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das hier dargestellte Anwendungsgebiet E von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung der Anwendungsgebiete A, B und C dar und umfasst Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor aus diesen Ergebnissen. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung von Patienten mit CF gemäß § 35a SGB V zu bewerten. Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert werden.

Die hierfür herangezogene Studie ist die Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL); es liegt keine RCT für diese Indikation vor. Die Studie VX15-770-124 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet E von Ivacaftor, bei der es der EMA insbesondere darum ging, die Sicherheit für diese Patientenpopulation bei angenommener Wirksamkeit zu überprüfen [2].

Patientenpopulation

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

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur:

- Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R betrachtet. Die Patientenpopulation der Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, wird im Anwendungsgebiet C separat betrachtet.

Intervention und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor als Granulat in einer Dosis von 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder zwischen 7 kg und weniger als 14 kg Körpergewicht bzw. von 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis) für Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg. Das Granulat wird mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung (wie im Studienhandbuch aufgeführt) gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung bei Kindern mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen [3-5].

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als BSC, welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und ausschließlich eine Linderung der mit CF-assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben.

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 26. Juni 2019 zu Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung der CF BSC als zVT festgelegt [6], daher wird im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die in der eingeschlossenen Studie VX15-770-124 erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Part B

Morbidität

- Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen
- Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen
- Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen
- Pulmonale Exazerbationen
 - Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
 - Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- CF-bedingte Hospitalisierungen
 - Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen
 - Anzahl an Tagen mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr
 - Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen
- Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen
 - Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen
 - Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse
- Veränderung des IRT über 24 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Part A und Part B*Mortalität*

- Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen

Morbidität

- Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit

- Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen

Studientypen

Es werden die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen (Part A und Part B), multizentrischen open-label Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL) der Phase-III dargestellt. Die Studie untersucht zwei Dosis-Strata (Part A: 50 mg und 75 mg; Part B: 50 mg) des zu bewertenden Arzneimittels. Die Behandlungsdauer von Part A belief sich auf vier Tage, die von Part B auf 24 Wochen. Studienbeginn war der 25. August 2016. Die Studie VX15-770-124 umfasst insgesamt sieben Kohorten, verschiedener Altersgruppen. Die Kohorten 1 und 5 umfassen Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten. Jüngere Patienten werden nachfolgend in weiteren Kohorten absteigenden Alters aufgenommen. Dies bedeutet, dass die Kohorten 2, 3, 4, 6 und 7 Patienten umfassen, die jünger sind als die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Population der 12 bis < 24 Monate alten Kinder. Die Studie VX15-770-124 ist für Patienten im Alter von weniger als 12 Monaten (Kohorten 2, 3, 4, 6 und 7) noch laufend, sodass in diesem Dossier einzig die Daten zu Kohorte 1 (Part A) und Kohorte 5 (Part B) gezeigt werden, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung im vorliegenden Anwendungsgebiet waren.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wird anhand der Studien dargestellt, welche die in der folgenden Tabelle 4-3 definierten Kriterien erfüllten. Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten und einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Kinder mit CF ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Kinder mit CF, die jünger als 12 Monate sind oder über 25 kg wiegen mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, oder Kinder ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor-Granulat 50 mg oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	BSC	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Studientyp	RCT	5	Nicht randomisierte Studie	5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	6	Weniger als 8 Wochen	6
Studienstatus ^a	Studie abgeschlossen oder Studienergebnisse liegen vor	7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	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
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d. h. der Population der zugelassenen Indikation des zu bewertenden Arzneimittels. Die erweiterte Zulassung von Ivacaftor ist die Behandlung bei Kindern mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Intervention

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

- Kinder zwischen 7 kg und weniger als 14 kg Körpergewicht: 50 mg oral alle 12 Stunden (100 mg Tagesgesamtdosis).
- Kinder mit einem Körpergewicht von zwischen 14 kg und weniger als 25 kg: 75 mg oral alle 12 Stunden (150 mg Tagesgesamtdosis)

Vergleichstherapie

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung bei Kindern mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor zwei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen [3-5].

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als BSC, welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und ausschließlich eine Linderung der mit CF-assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben.

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 26. Juni 2019 zu Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung der CF BSC als zVT festgelegt [6], daher wird im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der CF beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp

Mittels der Ein- und Ausschlusskriterien wird sowohl nach RCT als auch nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die beste verfügbare Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung heranziehen zu können.

Des Weiteren werden abgeschlossene, abgebrochene und/oder laufende Studien, die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen, in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 8 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen, um für den im Modul 4E stattfindenden Evidenztransfer eine Vergleichbarkeit zu den vorherigen Anwendungsgebieten mit RCT-Studien (siehe Anwendungsgebiet B) herzustellen. Daher wurde hier eine Mindestdauer von 8 Wochen gewählt. 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.

Suche nach nicht randomisierten Studien

Die Literaturrecherche in den Datenbanken – wie in Anhang 4-A beschrieben – wurde allgemein gehalten, d. h. ohne Einschränkung auf RCT. In einer ersten Selektion wurden nur RCT-Studien eingeschlossen. Da keine RCT-Studie zur Beantwortung der Fragestellung existiert, erfolgte eine zusätzliche Selektion aller Treffer nach nicht randomisierten Studien gemäß Tabelle 4-4. Die Ergebnisse hierzu sind in Abschnitt 4.3.2.3 berichtet.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten und einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Kinder mit CF ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen im CFTR-Gen oder Kinder mit CF, die jünger als 12 Monate sind oder über 25 kg wiegen mit einer in E1 genannten Gating-Mutation im CFTR-Gen, oder Kinder ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor-Granulat 50 mg oder 75 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	3	Nicht zutreffend	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	Keine Einschränkung auf RCT	5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien	5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	6	Weniger als 8 Wochen	6
Studienstatus ^a	Studie abgeschlossen oder Studienergebnisse liegen vor	7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	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
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde am 04.06.2019 eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Clinical Trials (Cochrane) durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-3). In die Suche wurde englisch und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Die Suchstrategie wurde nach Indikation und Intervention an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst.

Die Literaturrecherche in den Datenbanken – wie in Anhang 4-A beschrieben – wurde allgemein gehalten, d. h. ohne Einschränkung auf RCT, um die komplett verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet zu erfassen. Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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.

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 04.06.2019). Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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 bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifizierten Treffer, wurden unabhängig von zwei Reviewern unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3 auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als „nicht relevant“ zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Reviewer wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.2.3.1.4) eingeschlossen.

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden, 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 auf Studien- sowie auf Endpunktebene – soweit zutreffend für die eingeschlossene einarmige, nicht randomisierte Studie VX15-770-124.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung von RCT erfolgt entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (Flow-Charts) beschrieben.

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

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

² 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.

³ 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.

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 Studienpopulationen

Die Charakteristika der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) werden anhand demographischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast, die jeweils zu Studienbeginn (Baseline) erhoben wurden, beschrieben. Die im Dossier dargestellten Charakteristika können der nachfolgenden Tabelle 4-5 entnommen werden.

Tabelle 4-5: Darstellung der Patientencharakteristika der Studie VX15-770-124

Studie	Patientencharakteristika
Studie VX15-770-124 Part A	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter zu Baseline • Körpergewicht • Körpergröße • Körpergewicht zu Körpergröße • BMI • Abstammung • Ethnie • Region • CFTR-Genotyp
Studie VX15-770-124 Part B	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter zum Screening • Alter zu Baseline • Körpergewicht • Körpergewicht z-Score • Körpergröße • Körpergröße z-Score • Körpergewicht zu Körpergröße • Körpergewicht zu Körpergröße z-Score • BMI • Abstammung • Ethnie • Region • CFTR-Genotyp
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse bzgl. der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen. Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität und Lebensqualität werden in den zugrundeliegenden Studien nicht explizit erhoben. Die Anzahl an Todesfällen wurde im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit/Verträglichkeit erhoben (siehe Abschnitt 4.3.2.3) und wird als separater Endpunkt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1) dargestellt.

Die im Dossier dargestellten und operationalisierten, patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden beschrieben.

Endpunkt Mortalität

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen während der Behandlungsphase von 14 Tagen bzw. 24 Wochen wird in der Studie VX15-770-124 dargestellt.

Endpunkte zur Morbidität

Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße sowie Veränderung des Körpergewicht und des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen

Die z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße sowie des Körpergewichtes bzw. der Körpergröße werden im Rahmen der beschriebenen Studie als Maße für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dienen in der vorliegenden Studie demnach als Morbiditätsendpunkte.

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

http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm.

Die jeweiligen z-Scores der individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung (Standard Deviation; SD) der Referenzpopulation [16]. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [16].

Operationalisierung:

- Zu Studienbeginn sowie Woche 2, 4, 8, 12 18 und 24 (Part B) erfolgte die Erhebung von Körpergewicht und Körpergröße

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-124 erfolgt jeweils anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) des Körpergewicht z-Scores, des Körpergröße z-Scores und des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen.

Inzidenz und Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation

- Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
- Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende oder sich verschlechternde Beschwerden und Symptome, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser (i. v.) Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [17-21]. Die Frequenz pulmonaler Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen das forcierte Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV₁) der CF-Patienten insgesamt schneller ab [18]. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden [17, 18].

Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [22, 23]. Pulmonale Exazerbationen sind somit ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt [22-26]. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen bereits als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [27].

Eine pulmonale Exazerbation war in dem Studienprotokoll folgendermaßen definiert:

Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen maximal drei Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:

1. Blutsauerstoffsättigung < 90 % in geschlossenen Räumen oder ≥ 5 % Abfall gegenüber Baseline
2. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild
3. Hämoptyse
4. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens drei Tage)
5. Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens drei Tage)
6. Gewichtsverlust um ≥ 5 % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden sechs Monate
7. Vermehrter Husten (für mindestens drei Tage)
8. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens drei Tage)
9. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens drei Tage)

Gemäß vorheriger Bewertungen und früherer eingereichter Dossiers werden nur die Ergebnisse nach Definition 1 im vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Eine alternative Definition der Exazerbation (Definition 2) war laut Studienprotokoll gegeben durch das Vorhandensein mindestens eines der obigen Kriterien 1 bis 3 oder mindestens zwei der obigen Kriterien 4 bis 9. Die Ergebnisse dieser „strengerer“ Definition sind hier nicht dargestellt, jedoch im Studienbericht enthalten.

Operationalisierung:

- Zu Studienbeginn sowie Woche 2, 4, 8, 12 18 und 24 (Part B) erfolgte die Erhebung pulmonaler Exazerbationen

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-124 erfolgt jeweils anhand der Anzahl an Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen, der Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr sowie der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen.

Inzidenz und Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung (Part B, Kohorte 5)

- Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen
- Anzahl an Tagen mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr
- Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen

Hospitalisierungen lassen Rückschlüsse auf den Krankheitszustand des Patienten zu. Die Patienten der Studie wurden bzgl. CF-bezogener Hospitalisierung befragt. Es wurde sowohl die Anzahl an Tagen als auch der Grund für die Hospitalisierung erhoben. Die Anzahl an Tagen wird im Dossier präsentiert.

Operationalisierung:

- Zu Studienbeginn sowie Woche 2, 4, 8, 12 18 und 24 (Part B) erfolgte die Erhebung CF-bedingter Hospitalisierungen

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-124 erfolgt jeweils anhand der Anzahl an Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen, der Anzahl an Tagen mit CF-bedingter Hospitalisierungen im Jahr sowie der Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen.

Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen

- Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen
- Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt. Der Laborwert ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die diesbezügliche Prognose und die Behandlung von CF-Patienten [28]. Hierbei zeigen Werte von $< 50 \mu\text{g/g}$ bei Patienten mit CF eine Pankreasinsuffizienz auf; Werte $> 200 \mu\text{g/g}$ gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [28, 29]. Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert desto ausgeprägter die Einschränkung.

Operationalisierung:

- Zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24 erfolgte in der Studie VX15-770-124 die Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung der fäkalen Elastase-1. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt (VX15-770-124, Part B)

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-124 erfolgt anhand der mittleren Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte von Baseline über 24 Wochen sowie anhand der Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen dargestellt als Responderanalyse.

Veränderung des IRT über 24 Wochen

Erhöhte IRT-Messwerte deuten auf Pankreasgewebstress hin, der wiederum mit eingeschränkter Pankreasfunktion assoziiert sein kann [30-32]. IRT-Messungen sind zudem ein wichtiger Bestandteil des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose [33].

Operationalisierung:

- Zu Studienbeginn sowie in Woche 2, 8, 12, 18 und 24 erfolgte die Erhebung von Blutproben zur Bestimmung des IRT. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt (VX15-770-124, Part B)

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-124 erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der IRT-Werte über 24 Wochen.

Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen

Lipase und Amylase im Blut gelten als sensitive Diagnosemarker zur Identifizierung von Gewebstress und Entzündungen der Pankreas [34]. Dabei deuten erhöhte Messwerte auf eine Entzündung der Pankreas hin.

Operationalisierung:

- Zu Studienbeginn sowie zu Tag 5 (Part A) bzw. in Woche 2, 12, 18 und 24 (Part B) erfolgten Blutentnahmen zur Erhebung von Lipase und Amylase als Marker für Gewebstress und Entzündungen der Pankreas

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-124 erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Lipase- und Amylase-Werte über 5 Tage bzw. 24 Wochen.

Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Die Messung der Chlorid-Konzentration 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, u. a. aufgrund der Re-Absorption des Chlorids durch CFTR-Proteinkanäle in den Schweißdrüsenengängen vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h. der Schweiß hat eine geringe Chlorid-Konzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend reabsorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [35]. Eine Chlorid-Konzentration im Schweiß von 60 mmol/l oder höher wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von < 30 mmol/l physiologisch sind [36]. Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung:

- Zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 12 und 24 erfolgte in der Studie VX15-770-124 die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct[®], Wescor Inc., Logan, Utah (UT), Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America; USA)) (VX15-770-124, Part B)

Die Schweißproben wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Die Ergebnisdarstellung der Studie VX15-770-124 erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen.

Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit

Folgende Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit werden dargestellt:

- Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE (Part A: jegliches UE, Part B: $\geq 10,5\%$) über 14 Tage bzw. 24 Wochen

Operationalisierung:

UE wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.1, nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert.

Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.

SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:

- Tod
- unmittelbar lebensbedrohliche Situation
- stationäre Krankenhausaufnahme oder 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)

Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt, sondern unter dem eigenen Endpunkt zur Mortalität aufgeführt (Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

Als häufige UE werden im Abschnitt A jegliche PT und Abschnitt B diejenigen PT berichtet, deren Häufigkeit $\geq 10,5\%$ beträgt.

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf in der Studie VX15-770-124 über 14 Tage (Part A) bzw. 24 Wochen (Part B) auftraten.

Dargestellte Effektschätzer

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-770-124 dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und die Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt, sowie ggf. Ereignisraten pro Zeitintervall. Kontinuierliche Endpunkte werden anhand der (deskriptiven) mittleren Änderungen (inklusive SD) zwischen Studienbeginn und -ende berichtet. Time-to-Event Endpunkte werden mittels der Raten ereignisfreier Patienten pro Zeitintervall dargestellt.

Die VX15-770-124 Studie beinhaltet zwei Studienabschnitte mit zwei (Part A) bzw. einem (Part B) Stratum, die durch die unterschiedlichen Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels definiert sind. Die zwei Dosierungen des Part A (50 mg und 75 mg) resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt pro Stratum (d. h. pro Dosis) sowie gepoolt für beide Dosis-Strata (d. h. für die Gesamtstudie). Die Dosierung des Part B (50 mg) resultiert ebenfalls aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer des Part B erfolgt nur für das Dosis-Stratum 50 mg, da alle Patienten zur Baseline leichter als 14 kg waren (siehe auch Tabelle 4-33).

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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).

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

⁵ 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.

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

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

Das vorliegende Nutzendossier basiert auf den Daten einer einzelnen Studie, daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie VX15-770-124. Wegen des Charakters der verfügbaren Evidenz (nicht-vergleichende Studie) sowie der geringen Patientenzahlen dieser Studie in der pädiatrischen Zielpopulation (26 Kinder im Alter von 12 bis < 24 Monaten mit CF) wurden über im Studienbericht dargestellte Analysen hinausgehende Sensitivitätsanalysen als nicht zielführend eingeschätzt. Die Operationalisierungen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sind die in den klinischen Studien im Indikationsgebiet üblichen, die im Rahmen vorhergegangener früher Nutzenbewertungen bereits mehrfach vom G-BA bewertet wurden (Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034, 2014-09-01-D-133 und 2015-12-15-D-200 [37-39]). Deshalb wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studie VX15-770-124 wurden 26 Kinder mit CF im Alter von 12 bis < 24 Monaten rekrutiert. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße sind Subgruppenanalysen nicht sinnvoll durchführbar. Entsprechend wurden im SAP keine Subgruppenanalysen a priori definiert und auch im Rahmen der Berichterstellung wurden keine Subgruppen post hoc analysiert.

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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

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 untersuchen¹².

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.*

⁷ 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.

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

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

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

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

¹² 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.

- *Genauere 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, da zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens die Zulassungsstudie VX15-770-124 als beste verfügbare Evidenz herangezogen wurde.

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
VX15-770-123	ja	ja	abgebrochen	Behandlungsphase 1: 8 Wochen Behandlungsphase 2: 8 Wochen Open-label Phase: 120 Wochen	Behandlungsphasen: Ivacaftor 50 mg oder 75 mg (Granulat) oder Placebo q12h Open-label Phase: Ivacaftor 50 mg oder 75 mg q12h als Granulat oder Ivacaftor 150 mg q12h als Filmtablette
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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.

Stand der Information: 04.06.2019

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
VX15-770-123	andere Population

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.

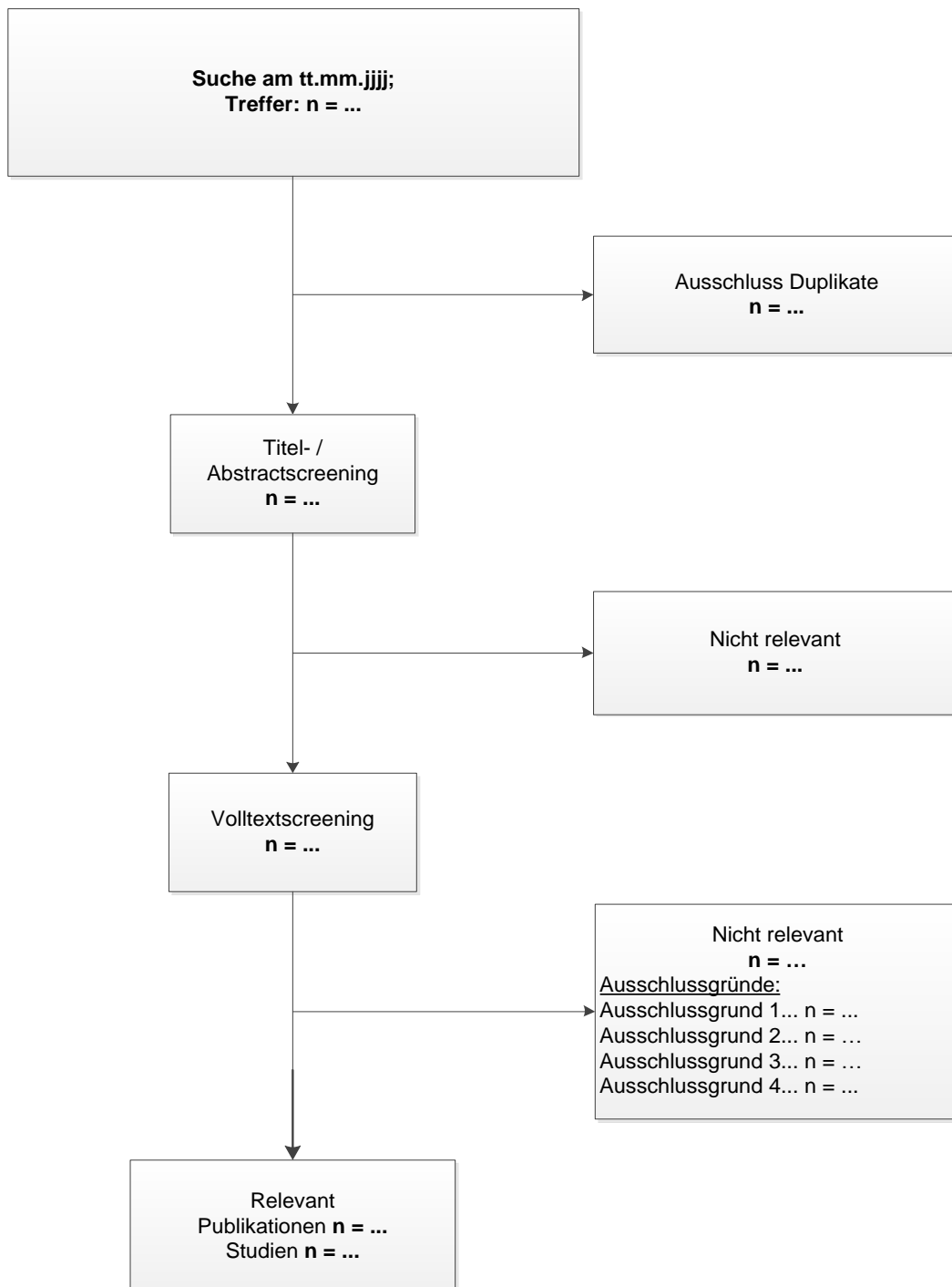


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

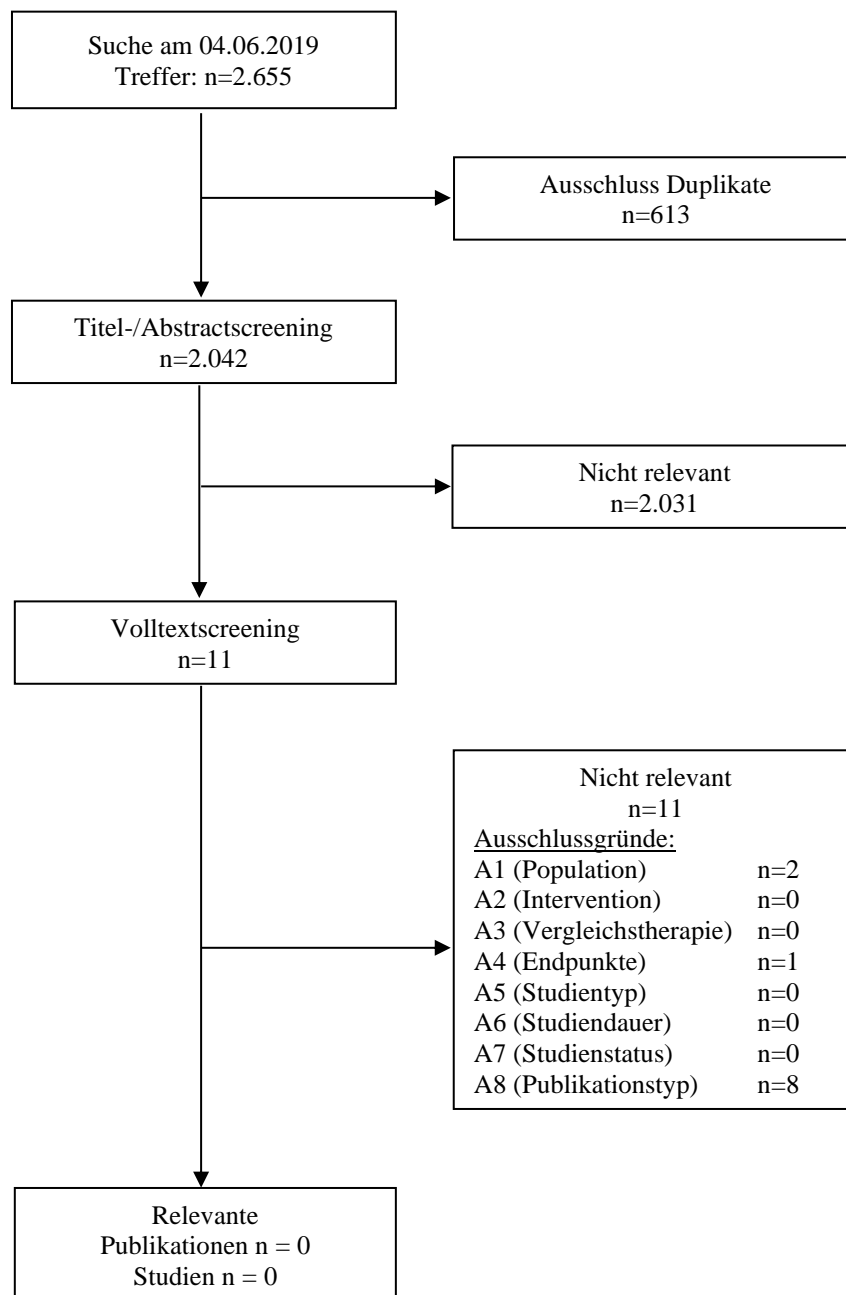


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche fand am 04.06.2019 statt und erzielte insgesamt 2.655 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 613$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 2.042 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Es wurde keine RCT-Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Aus diesem Grund erfolgte eine zusätzliche Selektion, in der nicht randomisierte Studien berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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.

Stand der Information: 04.06.2019

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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
nicht zutreffend			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Studie	N	Alter	Geschlecht	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Gruppe		(Jahre)	w/m (%)	
nicht zutreffend				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 zutreffend.

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			
nicht zutreffend							
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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>
nicht zutreffend					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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
	nicht zutreffend
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 <Endpunkt xxx> 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
	nicht zutreffend					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	nicht zutreffend
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Es wurden keine Ergebnisse aus RCT dargestellt, da keine RCT im Indikationsgebiet 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>
nicht zutreffend					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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>
nicht zutreffend					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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 <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	nicht zutreffend					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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)
	nicht zutreffend
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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
nicht zutreffend	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
nicht zutreffend				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

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 zutreffend.

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

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
VX11-770-108	ja	ja	abgeschlossen	Part A: Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Follow-Up: ca. 13 Wochen Part B: Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen	Ivacaftor 50 mg oral q12h, Ivacaftor 75 mg oral q12h
VX11-770-109	nein	ja	abgeschlossen	Arm A: Behandlung: 84 Wochen Follow-Up: 1 Tag Arm B: Visite Tag 1 + OE ca. 24 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis in Studie VX11-770-108	Ivacaftor 50 mg oral q12h, Ivacaftor 75 mg oral q12h, Ivacaftor 150 mg oral q12h
VX11-770-124	ja	ja	laufend ^a	Part A: Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Follow-Up: Follow-Up-Anruf 10 Tage nach Behandlungsende; OE innerhalb von 8 Wochen nach Behandlungsende Part B: Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen ± 7 Tage	Part A – Kohorte 1: Ivacaftor 50 mg oral q12h, Ivacaftor 75 mg oral q12h, Part B – Kohorte 5: Ivacaftor 50 mg oral q12h
VX11-770-126	ja	ja	laufend	ca. 128 Wochen (Ivacaftor-Arm) ca. 104 Wochen (Beobachtungs-Arm)	Ivacaftor 25 mg oral q12h Ivacaftor 50 mg oral q12h Ivacaftor 75 mg oral q12h

a: Die Studie ist laufend, es liegen jedoch Ergebnisse für die Kohorten 1 und 5 vor.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 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.

Stand der Information: 04.06.2019

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 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
VX11-770-108	andere Population
VX11-770-109	andere Population
VX11-770-126	Studie laufend, Ergebnisse liegen noch nicht vor

4.3.2.3.1.2 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.

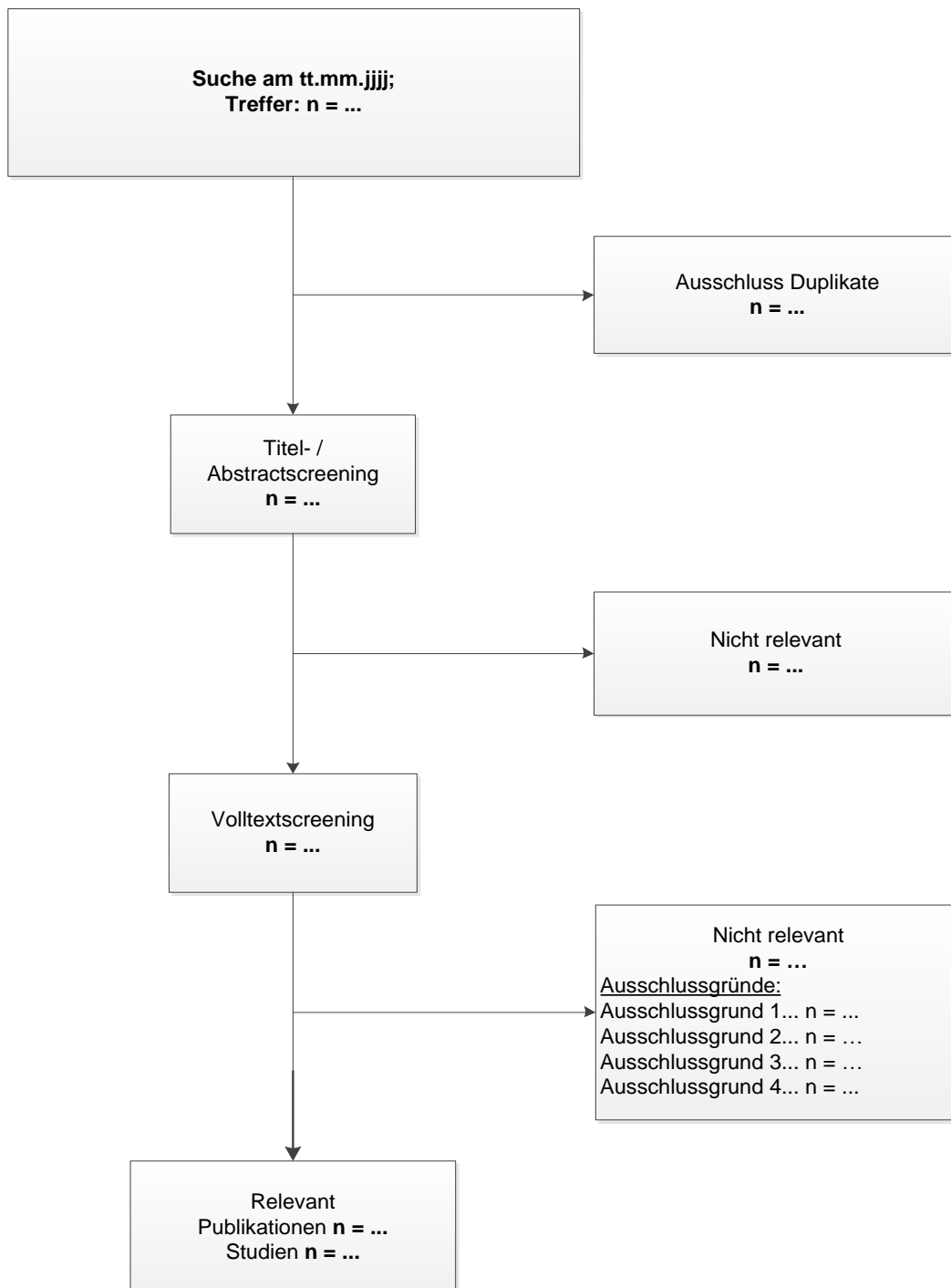


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

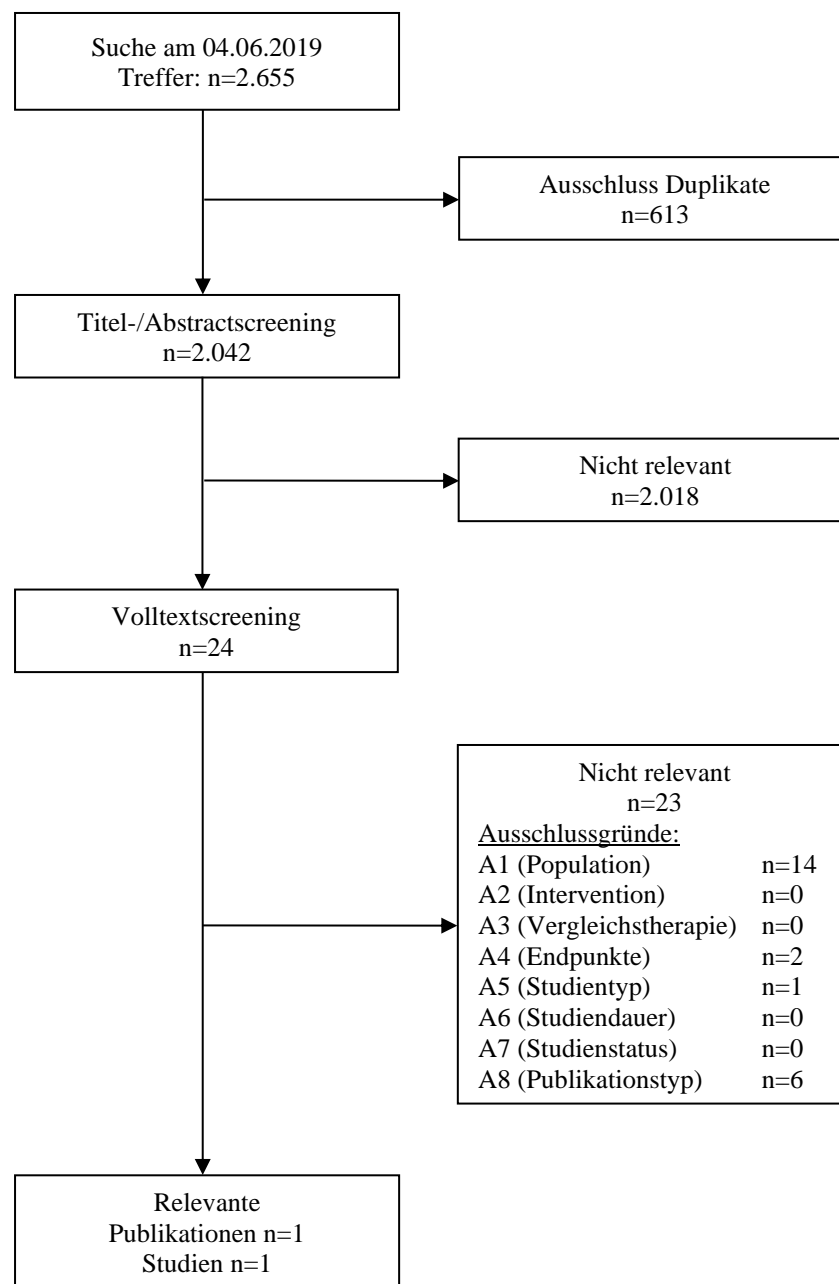


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.655 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 613$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 2.042 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Es wurde eine Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.2.3.1.3 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 4-28: 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
VX15-770-124	ClinicalTrials.gov: NCT02725567 [40] EU-CTR: 2015-001997-16 [41] WHO: EUCTR2015-001997-16-GB [42]	ja	ja	laufend ^b
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Die Studie ist laufend, es liegen jedoch Ergebnisse für die Kohorten 1 und 5 vor. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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.

Stand der Information: 04.06.2019

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen 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 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
nicht randomisierte, open-label Studien						
VX15-770-124	ja	ja	nein	ja [43]	ja [40-42]	ja [44]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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 4-30: 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
VX15-770-124	Phase-III, einarmig, offen, 2-phasige Studiendurchführung (Part A und B)	Kinder im Alter von 12 bis < 24 Monaten (Kohorte 1 und 5)	<p>Part A: Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als < 14 kg) (n = 5) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg) (n = 2)</p> <p>Part B: Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg) (n = 19)</p>	<p>Part A: Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Follow-Up: Follow-Up-Anruf 10 Tage nach Behandlungsende; OE innerhalb von 8 Wochen nach Behandlungsende</p> <p>Part B: Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen ± 7 Tage ^a</p>	<p>Part A: 7 Zentren in Australien (n = 1), UK (n = 1) und USA (n = 5)</p> <p>Part B: 13 Zentren in Australien (n = 2), Kanada (n = 1), UK (n = 3) und USA (n = 7)</p> <p>08/2016-laufend</p>	<p>Part A: Pharmakokinetik, UE</p> <p>Part B: Pharmakokinetik, z-Scores (Gewicht, Größe, Verhältnis von beiden), Exazerbationen, CF-bedingte Hospitalisierung, Laborwerte (fäkale Elastase-1, IRT, Lipase und Amylase), Schweißchlorid (Pharmakodynamik), UE</p>
<p>a: Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase in die Studie VX11-770-126 aufgenommen wurden, war kein Follow-Up erforderlich.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX15-770-124 [43]</p>						

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

Studie	Ivacaftor	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VX15-770-124	<p>Part A: Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg) bzw. Ivacaftor 75 mg q12h (Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg)</p> <p>Part B^a: Ivacaftor 50 mg q12h (Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg)</p>	<p>Part A: Behandlungsdauer: 4 Tage unter Beibehaltung der Vortherapie</p> <p>Part B: Behandlungsdauer: 24 Wochen unter Beibehaltung der Vortherapie</p>
<p>a: In Part B der Studie VX15-770-124 waren alle Patienten zur Baseline < 14 kg. Aus diesem Grund wird nur das Dosis-Stratum 50 mg dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-124 Part A) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX15-770-124	IVA 50 mg N = 5	IVA 75 mg N = 2	Total N = 7
Part A			
Geschlecht, n (%)			
männlich	2 (40,0)	2 (100)	4 (57,1)
weiblich	3 (60,0)	0 (0)	3 (42,9)
Alter zur Baseline [Monate]			
MW ± SD	18,0 ± 4,2	22,0 ± 1,4	19,1 ± 4,0
Median [Spanne]	16,0 [14-23]	22,0 [21-23]	21,0 [14-23]
Körpergewicht [kg]			
MW ± SD	10,7 ± 1,5	15,3 ± 1,1	12,0 ± 2,6
Median [Spanne]	11,3 [8,8-12,3]	15,3 [14,5-16,1]	11,4 [8,8-16,1]
Körpergröße [cm]			
MW ± SD	79,3 ± 5,4	92,1 ± 1,1	82,9 ± 7,6
Median [Spanne]	80,0 [73,0-84,9]	92,1 [91,3-92,8]	84,0 [73,0-92,8]
Körpergewicht zu Körpergröße [Perzentil]			
MW ± SD	66,3 ± 28,8	94,6 ± 5,8	74,4 ± 27,4
Median [Spanne]	81,0 [20-89]	94,6 [90-99]	85,1 [20-99]
BMI [kg/m ²]			
MW ± SD	16,9 ± 0,9	18,1 ± 0,9	17,2 ± 1,0
Median [Spanne]	17,1 [15,8-17,8]	18,1 [17,4-18,7]	17,4 [15,8-18,7]

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

Studie VX15-770-124	IVA 50 mg N = 5	IVA 75 mg N = 2	Total N = 7
Abstammung, n (%)			
kaukasisch	5 (100,0)	2 (100,0)	7 (100,0)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)			
hispanisch/lateinamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	5 (100,0)	2 (100,0)	7 (100,0)
Region, n (%)			
Nordamerika	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (71,4)
Europa	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (14,3)
andere	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (14,3)
CFTR-Genotyp, n (%)			
G551D/DEL508	4 (80,0)	0 (0,0)	4 (57,1)
G551D/C205DUPA	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (14,3)
G551D/G551D	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (14,3)
G551S/DEL508	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (14,3)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-124 Part B) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX15-770-124	IVA 50 mg^a N = 19
Part B	
Geschlecht, n (%)	
männlich	11 (57,9)
weiblich	8 (42,1)
Alter zum Screening [Monate]	
MW ± SD	14,9 ± 3,7
Median [Spanne]	13,0 [12-22]
Alter zur Baseline [Monate]	
MW ± SD	15,2 ± 3,6
Median [Spanne]	13,0 [12-22]
Körpergewicht [kg]	
MW ± SD	10,5 ± 1,3
Median [Spanne]	10,8 [7,5-12,4]
Körpergewicht z-Score	
MW ± SD	0,31 ± 0,74
Median [Spanne]	0,25 [-1,46-1,79]

Studie VX15-770-124	IVA 50 mg^a N = 19
Körpergröße [cm] MW ± SD Median [Spanne]	78,0 ± 3,7 77,4 [72,0-84,2]
Körpergröße z-Score MW ± SD Median [Spanne]	-0,30 ± 0,82 -0,38 [-1,45-1,23]
Körpergewicht zu Körpergröße [Perzentil] MW ± SD Median [Spanne]	68,2 ± 26,0 82,4 [7-98]
Körpergewicht zu Körpergröße z-Score MW ± SD Median [Spanne]	0,61 ± 0,90 0,93 [-1,51-2,16]
BMI [kg/m ²] MW ± SD Median [Spanne]	17,3 ± 1,4 17,3 [14,5-20,0]
Abstammung, n (%) kaukasisch andere	19 (100,0) 0 (0,0)
Ethnie, n (%) hispanisch/lateinamerikanisch andere	1 (5,3) 18 (94,7)
Region, n (%) Nordamerika Europa Australien	11 (57,9) 5 (26,3) 3 (15,8)
CFTR-Genotyp, n (%) G551D/DEL508 S549N/DEL508 G551D/1717-1G>A G551D/394DELTA 1507 G551D/G551D G551D/UNKNOWN G551D/V392G G551S/DEL508	11 (57,9) 2 (10,5) 1 (5,3) 1 (5,3) 1 (5,3) 1 (5,3) 1 (5,3) 1 (5,3)

Studie VX15-770-124	IVA 50 mg^a N = 19
<p>a: In Part B der Studie VX15-770-124 waren alle Patienten zur Baseline < 14 kg. Aus diesem Grund wird nur das Dosis-Stratum 50 mg dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [43]</p>	

Die Angaben in Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 beziehen sich auf das Safety Set des Parts A bzw. Parts B. Alle Wirksamkeitsendpunkte aus Part B werden für das Full Analysis Set (FAS) des Parts B dargestellt. Da alle Patienten in Part B mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten, ist für die Studie das FAS 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.

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die Nutzendimension Lebensqualität wurde in der, dem Dossier zugrundeliegenden Studie, nicht als Endpunkt erhoben. Auch der Endpunkt Mortalität wurde in der, diesem Dossier zugrundeliegenden Studie nicht als separater Endpunkt erhoben. Eventuelle aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden gemäß Operationalisierung nicht zu den SUE gezählt, sondern unter einem eigenen Endpunkt Mortalität aufgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Im Folgenden wird die Studie VX15-770-124 beschrieben, die auch in der bibliographischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert und daher als relevante Studie eingeschlossen wurde.

VX15-770-124

Die Studie VX15-770-124 ist eine einarmige, zweiteilige (Part A und Part B) multizentrische open-label Phase-III Studie. Part A untersucht die Sicherheit und Pharmakokinetik multipler Ivacaftor-Granulate (50 mg, 75 mg) über eine Behandlungsdauer von vier Tagen bei Kindern mit CF ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549. Part B untersucht hingegen die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei derselben Population.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX15-770-124 umfasst Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monaten CF mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549. In der Studie wurden im Part A sieben Teilnehmer in sieben Zentren (Australien, Vereinigtes Königreich (UK), USA) und im Part B 19 Teilnehmer in 13 Zentren (Australien, Kanada, UK, USA) rekrutiert.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Part B erfolgte anhand der FAS-Population, welche alle Patienten umfasst, die für den Einschluss geeignet waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten (Part A sowie Part B) erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat.

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer von Part A belief sich auf vier Tage, die von Part B auf 24 Wochen. Studienbeginn war der 25. August 2016. Die Studie VX15-770-124 umfasst insgesamt sieben Kohorten verschiedener Altersgruppen. Die Kohorten 1 und 5 umfassen Patienten im Alter von 12 bis <24 Monaten. Jüngere Patienten werden nachfolgend in weiteren Kohorten absteigenden Alters aufgenommen. Dies bedeutet, dass die Kohorten 2, 3, 4, 6 und 7 Patienten umfassen, die jünger sind als die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Population der 12 bis < 24 Monate alten Kinder. Die Studie VX15-770-124 ist für Patienten im Alter von weniger als 12 Monaten (Kohorten 2, 3, 4, 6 und 7) noch laufend, sodass in diesem Dossier einzig die Daten zu Kohorte 1 (Part A) und Kohorte 5 (Part B) gezeigt werden, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung im vorliegenden Anwendungsgebiet waren.

Interventionsgruppe

In Part A erhielten die Studienteilnehmer 50 mg und 75 mg Ivacaftor als Granulat (zweimal täglich). In Part B erhielten die Studienteilnehmer 50 mg Ivacaftor (zweimal täglich), da alle Patienten in Part B leichter als 14 kg waren.

Endpunkte

In Part A wurden Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik/-dynamik erhoben. In Part B wurden die Endpunkte Schweißchlorid, Gewicht, Größe, z-Scores (zu Gewicht und Größe sowie zum Verhältnis von beiden), Exazerbationen, CF-bedingte Hospitalisierung, Laborwerte (fäkale Elastase-1, IRT) und Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit sowie UE erhoben.

Vergleich der Studien

Nicht zutreffend, aufgrund einer einarmigen Studie und keiner weiteren vorhandenen Evidenz im Anwendungsgebiet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der Gesamtschau betrachtet, wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX15-770-124 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Alle eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung (siehe Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten europäischen, nordamerikanischen oder australischen CF-Zentren; in Deutschland erfolgt die Behandlung der CF ebenfalls an spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen. Ivacaftor wurde während der Studie zusätzlich zur medikamentösen und nicht-medikamentösen CF-Basistherapie verabreicht; so erhielten 84,2 % der Patienten Pankreasenzymsubstitution, 89,5 % mindestens ein respiratorisch wirksames Medikament, sowie 78,9 % mindestens ein systemisch wirksames Antiinfektivum im Verlauf der Studie [43] – Therapien, die mit dem therapeutischen Vorgehen bei CF-Patienten in Deutschland konsistent sind [45]. Demzufolge ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2.2 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 4-34: 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			
VX15-770-124	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX15-770-124 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorlag. Die Ergebnisse der vorliegenden Interimsanalyse - welche a priori definiert war -, sind die finalen Ergebnisse der Kohorten 1 und 5, welche die Zielpopulation von Ivacaftor für das vorliegende Anwendungsgebiet bilden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 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 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX15-770-124

Endpunkt	untersucht in Studie VX15-770-124
Part B	
Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen	ja
Morbidität: pulmonale Exazerbationen	
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	ja
Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr	ja
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: CF-bedingte Hospitalisierungen	
Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen	ja
Anzahl der Tage mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr	ja
Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen	ja
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen	
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse	
Morbidität: Veränderung des IRT über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	ja
Part A und Part B	
Mortalität	ja
Part A: Mortalität über 14 Tage	
Part B: Mortalität über 24 Wochen	
Morbidität	ja
Part A: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage	
Part B: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 24 Wochen	

Endpunkt	untersucht in Studie VX15-770-124
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE Part A: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage Part B: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE Part A: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage Part B: Anzahl der Patienten SUE über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten Part A: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage, die zum Therapieabbruch führten Part B: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen Part A: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE (in mindestens einem Dosierungs-Stratum) über 14 Tage Part B: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ($\geq 10,5$ % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	Anteil der Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Studie VX15-770-124 Part A		
Anzahl der Todesfälle über 14 Tage		
IVA 50 mg	5	0 (0,0)
IVA 75 mg	2	0 (0,0)
Total	7	0 (0,0)
Studie VX15-770-124 Part B		
Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen		
IVA 50 mg	19	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.2.9.a1 und Tab. 14.3.2.9.b5 im Studienbericht [43]		

Sowohl über 14 Tage als auch über 24 Wochen sind keine Todesfälle aufgetreten (siehe Tabelle 4-37).

4.3.2.3.2 Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt.</p> <p>Der Körpergewichts z-Score 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 als Morbiditätsendpunkt.</p> <p>Der Körpergewicht z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird gemäß der WHO Child Growth Standards für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet: http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</p> <p>Die jeweiligen z-Scores der individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die SD der Referenzpopulation. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [16].</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des Körpergewicht z-Scores von Baseline über 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX15-770-124 Part B						
IVA 50 mg	19	0,31 ± 0,74	18	0,48 ± 0,83	18	0,15 ± 0,42
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 11-4 und Tab. 14.2.2.1.b5 im Studienbericht [43]						

Der Körpergewicht z-Score erhöhte sich von Baseline mit einem mittleren Score ± SD von $0,31 \pm 0,74$ nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor auf $0,48 \pm 0,83$ (siehe Tabelle 4-39). Das Körpergewicht liegt somit oberhalb des altersbezogenen Normwerts und zeigt gegenüber den Ausgangswerten eine numerische Verbesserung.

4.3.2.3.3 Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Die Messung der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt.</p> <p>Der Körpergröße z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird gemäß der WHO Child Growth Standards für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet:</p> <p>http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</p> <p>Die jeweiligen z-Scores der individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die SD der Referenzpopulation. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [16].</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des Körpergröße z-Scores von Baseline über 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX15-770-124 Part B						
IVA 50 mg	19	-0,30 ± 0,82	17	0,03 ± 0,91	17	0,28 ± 0,60
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 11-5 und Tab. 14.2.2.1.b5 im Studienbericht [43]						

Der Körpergröße z-Score lag zur Baseline mit einem mittleren Score ± SD von $-0,30 \pm 0,82$ unterhalb des altersbezogenen Normwerts. Die Änderung des Körpergröße z-Scores über die 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor zeigt eine Verbesserung auf $0,03 \pm 0,91$ in Hinblick auf den altersbezogenen Normwert auf (siehe Tabelle 4-41).

4.3.2.3.4 Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Die Messung der Körpergröße und des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Der z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße ist geschlechts- und altersadjustiert und wird gemäß der WHO Child Growth Standards für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet:</p> <p>http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</p> <p>Der z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße 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 als Morbiditätsendpunkt.</p> <p>Die jeweiligen z-Scores der individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die SD der Referenzpopulation. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [16].</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße von Baseline über 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX15-770-124 Part B						
IVA 50 mg	19	0,61 ± 0,90	17	0,69 ± 0,98	17	0,07 ± 0,65
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 11-6 und Tab. 14.2.2.1.b5 im Studienbericht [43]						

Der z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße blieb im Verhältnis zur Baseline nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor erhalten. Es zeigte sich nur eine numerisch geringfügige mittlere Änderung (siehe Tabelle 4-43). Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der z-Scores für Körpergröße und Körpergewicht, die beide eine Erhöhung nach 24 Wochen zeigten und insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie sprechen.

4.3.2.3.5 Morbidität: pulmonale Exazerbationen – 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: pulmonale Exazerbationen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Das Auftreten pulmonaler Exazerbationen wurde kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf dokumentiert.</p> <p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert (Definition 1): Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Blutsauerstoffsättigung < 90 % in geschlossenen Räumen oder ≥ 5 % Abfall gegenüber Baseline 2. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild 3. Hämoptyse 4. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage) 5. Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage) 6. Gewichtsverlust um ≥ 5 % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate 7. Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage) 8. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage) 9. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage) <p>Die Ergebnisse nach Definition 1 sind hier im Nutzendossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen • Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen, Kaplan-Meier Methode <p>Eine alternative Definition der Exazerbation (Definition 2) war laut Studienprotokoll durch das Vorhandensein mindestens eines der obigen Kriterien 1 bis 3 oder mindestens zwei der obigen Kriterien 4 bis 9 gegeben. Die Ergebnisse dieser „strengeren“ Definition sind hier nicht dargestellt, jedoch im Studienbericht enthalten. Gemäß vorheriger Bewertungen und früherer eingereichter Dossiers, werden nur die Ergebnisse nach Definition 1 im vorliegenden Nutzendossier dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	N	Studiendauer [in Tagen]	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	Anzahl Ereignisse N (Ereignisrate pro Jahr)
Studie VX15-770-124 Part B				
IVA 50 mg	19	3.061	8 (42,1)	13 (1,55)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.5.1.b5 im Studienbericht [43]				

Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr“ – weitere Untersuchungen – FAS

Studie	N	MW± SD (Tage)	Median Spanne (Tage)
Studie VX15-770-124 Part B			
IVA 50 mg	19	22,4 (32,0)	0,0 0,0-106,4
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.5.1.b5 im Studienbericht [43]			

Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	Anzahl Patienten mit Ereignis in 24 Wochen N (%)	Anzahl zensierter Patienten in 24 Wochen N (%)	ereignisfreie Zeit in 75 % der Patienten [Wochen]	Zeitintervall	Anteil Patienten ohne Ereignis % [95 %-KI]
Studie VX15-770-124 Part B					
IVA 50 mg (N = 19)	8 (42,1)	11 (57,9)	7,6	2 Wochen	1,000 [-; -]
				4 Wochen	0,947 [0,681; 0,992]
				8 Wochen	0,724 [0,459; 0,875]
				12 Wochen	0,613 [0,355; 0,793]
				18 Wochen	0,557 [0,307; 0,749]
				24 Wochen	0,557 [0,307; 0,749]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.5.2.b5 im Studienbericht [43]					

Pulmonale Exazerbationen traten während der 24 Wochen Behandlung in Part B der Studie bei acht Patienten (Definition 1) mit einer annualisierten Ereignisrate von 1,55 auf (siehe Tabelle 4-45). Die Tage mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr beliefen sich in Part B der Studie im Mittel auf 22,4 Tage (siehe Tabelle 4-46). Die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation dauerte bei 75 % der betroffenen Patienten 7,6 Wochen an (Tabelle 4-47).

4.3.2.3.3.6 Morbidität: CF-bedingte Hospitalisierungen – 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: CF-bedingte Hospitalisierung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	Anzahl, Zeitpunkt und Ursache für CF-bedingte Hospitalisierungen wurden kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf über eine Befragung im Rahmen der Visite dokumentiert. Dargestellt sind die Resultate für das FAS: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen • Anzahl an Tagen mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr • Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	N	Studiendauer [in Tagen]	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	Anzahl Ereignisse N (Ereignisrate pro Jahr)
Studie VX15-770-124 Part B				
IVA 50 mg	19	3.061	1 (5,3)	3 (0,36)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.6.1.b5 im Studienbericht [43]				

Anzahl an Tagen mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl an Tagen mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr“ – weitere Untersuchungen – FAS

Studie	N	MW± SD (Tage)	Median Spanne (Tage)
Studie VX15-770-124 Part B			
IVA 50 mg	19	1,9 (8,4)	0,0 0,0-36,5
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.6.1.b5 im Studienbericht [43]			

Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	Anzahl Patienten mit Ereignis in 24 Wochen N (%)	Anzahl zensierter Patienten in 24 Wochen N (%)	ereignisfreie Zeit in 75 % der Patienten [Wochen]	Zeitintervall	Anteil Patienten ohne Ereignis % [95 %-KI]
Studie VX15-770-124 Part B					
IVA 50 mg (N = 19)	1 (5,3)	18 (94,7)	-	2 Wochen 4 Wochen 8 Wochen 12 Wochen 18 Wochen 24 Wochen	1,000 [-; -] 1,000 [-; -] 0,944 [0,666; 0,992] 0,944 [0,666; 0,992] 0,944 [0,666; 0,992] 0,944 [0,666; 0,992]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.6.2.b5 im Studienbericht [43]					

CF-bedingte Hospitalisierungen traten während der 24 Wochen Behandlung in Part B der Studie bei einem Patienten, mit einer annualisierten Ereignisrate von 0,36 auf (siehe Tabelle 4-49). Die Tage mit CF-bedingten Hospitalisierungen im Jahr belief sich in Part B der Studie im Mittel auf 1,9 Tage (siehe Tabelle 4-50). Angaben zurzeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung lagen nicht vor (siehe Tabelle 4-51).

4.3.2.3.7 Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Zu Studienbeginn sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24 erfolgte eine Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung der fäkalen Elastase-1. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt (VX15-770-124, Part B).</p> <p>Die fäkale Elastase-1 wird in µg/g gemessen. Werte von < 50 µg/g bei Patienten mit CF zeigen eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte > 200 µg/g gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [28, 29]. Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert desto ausgeprägter die Einschränkung.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte von Baseline über 24 Wochen sowie die Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen als Responderanalyse dargestellt.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für die Patienten des FAS mit validen Messwerten der fäkalen Elastase-1.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet, eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei zusätzlich auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

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

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

Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS (nur Patienten mit validen Messwerten)

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD [µg/g]	N	MW ± SD [µg/g]	N	MW ± SD [µg/g]
Studie VX15-770-124 Part B^a						
IVA 50 mg	19	182,2 ± 217,1	15	326,9 ± 152,1	15	164,7 ± 151,9
a: Werte < 15 µg/g werden mit 7,5 µg/g und Werte > 500 µg/g werden mit 500 µg/g gewertet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 11-7 und Tab. 14.2.2.7.1.b5 im Studienbericht [43]						

Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse“ – weitere Untersuchungen – FAS (nur Patienten mit validen Messwerten)

Stratum	Baseline Ergebnisse [µg/g]	Post-Baseline Ergebnisse [µg/g]				
		< 50 n (%)	≥ 50 und ≤ 200 n (%)	> 200 n (%)	unbekannt n (%)	Gesamt n (%)
Studie VX15-770-124 Part B						
Woche 2						
IVA 50 mg (N = 19)	< 50	4 (21,1)	3 (15,8)	1 (5,3)	3 (15,8)	11 (57,9)
	≥ 50 und ≤ 200	0	0	0	0	0
	> 200	1 (5,3)	1 (5,3)	5 (26,3)	1 (5,3)	8 (42,1)
	unbekannt	0	0	0	0	0
	Gesamt	5 (26,3)	4 (21,1)	6 (31,6)	4 (21,1)	19 (100,0)
Woche 12						
IVA 50 mg (N = 19)	< 50	2 (10,5)	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (15,8)	11 (57,9)
	≥ 50 und ≤ 200	0	0	0	0	0
	> 200	0	1 (5,3)	5 (26,3)	2 (10,5)	8 (42,1)
	unbekannt	0	0	0	0	0
	Gesamt	2 (10,5)	4 (21,1)	8 (42,1)	5 (26,3)	19 (100,0)

Stratum	Baseline Ergebnisse [µg/g]	Post-Baseline Ergebnisse [µg/g]				
		< 50 n (%)	≥ 50 und ≤ 200 n (%)	> 200 n (%)	unbekannt n (%)	Gesamt n (%)
Woche 24						
IVA 50 mg (N = 19)	< 50	0	3 (15,8)	6 (31,6)	2 (10,5)	11 (57,9)
	≥ 50 und ≤ 200	0	0	0	0	0
	> 200	0	0	6 (31,6)	2 (10,5)	8 (42,1)
	unbekannt	0	0	0	0	0
	Gesamt	0	3 (15,8)	12 (63,2)	4 (21,1)	19 (100,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 11-8 und Tab. 14.2.2.7.2.b5 im Studienbericht [43]						

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt. Der Wert der fäkalen Elastase-1 zeigt den Grad der Pankreasinsuffizienz an (je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung). Werte von < 50 µg/g zeigen bei Patienten mit CF eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte > 200 µg/g gelten als hinweisend auf eine Pankreassuffizienz [28, 29]. In der Studie VX15-770-124 lagen die Baseline-Werte bei 182,2 µg/g. Unter 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor wurde eine mittlere Verbesserung um 164,7 µg/g erreicht (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54 zeigt die Ergebnisse der Veränderung der fäkalen Elastase-1 Werte zur Baseline. Elf Patienten zeigten fäkale Elastase-1 Werte von < 50 µg/g zur Baseline. Für neun von diesen elf Teilnehmern lagen Messwerte auch zur Woche 24 vor. Hiervon zeigten sechs Patienten (31,6 %) fäkale Elastase-1 Werte von > 200 µg/g. Kein Teilnehmer, der zur Baseline fäkale Elastase-1 Werte > 200 µg/g hatte zeigte nach 24-wöchiger Behandlung Werte < 200 µg/g.

4.3.2.3.8 Morbidität: Veränderung des IRT über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des IRT über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	Zu Studienbeginn sowie in Woche 2, 8, 12, 18 und 24 erfolgte die Erhebung von Blutproben zur Bestimmung des IRT. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt (VX15-770-124, Part B). Die IRT wird in ng/ml gemessen. In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der IRT Werte von Baseline über 24 Wochen für das FAS dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des IRT über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD [ng/ml]	N	MW ± SD [ng/ml]	N	MW ± SD [ng/ml]
Studie VX15-770-124 Part B^a						
IVA 50 mg	19	1.154,9 ± 162,6	18	505,4 ± 303,9	18	-647,1 ± 339,3
a: Werte < 14 ng/ml wurden durch 7 ng/ml und Werte von > 1.200 ng/ml wurden durch 1.200 ng/ml ersetzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 11-9 und Tab. 14.2.2.9.b5 im Studienbericht [43]						

Niedrige IRT-Werte stehen für eine Verbesserung der Pankreasfunktion bzw. des reduzierten Pankreasgewebsschadens. Gemäß Tabelle 4-56 lagen die Baseline-Werte bei den 12 bis < 24 Monate alten Patienten bei 1.154,9 ng/ml. Bei Woche 24 betragen die IRT-Messwerte nur noch 505,4 ng/ml. Demnach zeigte sich unter 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor eine Verbesserung von -647,1 ng/ml der IRT-Messwerte.

4.3.2.3.9 Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	Zu Studienbeginn sowie zu Tag 5 (Part A) bzw. in Woche 2, 12, 18 und 24 (Part B) erfolgte die Erhebung von Lipase und Amylase als Marker für Entzündungen der Pankreas. Die Lipase und Amylase wird in U/l gemessen. In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der Lipase- und Amylase-Werte von Baseline über 5 Tage (Part A) bzw. über 24 Wochen (Part B) dargestellt. Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	Baseline		Tag 5 bzw. Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Tag 5 bzw. Woche 24	
	N	MW ± SD [U/l]	N	MW ± SD [U/l]	N	MW ± SD [U/l]
Lipase						
Studie VX15-770-124 Part A						
IVA 50 mg	5	89,60 ± 71,61	5	57,40 ± 58,31	5	-32,20 ± 42,39
IVA 75 mg	2	216,00 ± 19,80	2	93,00 ± 18,38	2	-123,00 ± 38,18
Total	7	125,71 ± 85,37	7	67,57 ± 51,23	7	-58,14 ± 58,35
Studie VX15-770-124 Part B						
IVA 50 mg	19	285,26 ± 259,71	18	67,44 ± 52,49	18	-228,39 ± 262,95
Amylase						
Studie VX15-770-124 Part A						
IVA 50 mg	5	46,2 ± 13,5	5	43,2 ± 12,4	5	-3,0 ± 5,5
IVA 75 mg	2	100,00 ± 4,2	2	65,5 ± 4,9	2	-34,5 ± 9,2
Total	7	61,6 ± 28,5	7	49,6 ± 15,0	7	-12,0 ± 16,4
Studie VX15-770-124 Part B						
IVA 50 mg	19	102,2 ± 79,5	18	49,8 ± 18,4	18	-54,8 ± 70,5
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Part A: Lipase: Tab. 12-2 und Tab. 14.3.4.2.a1, Amylase: 12-3 und Tab. 14.3.4.2.a1; Part B: Lipase: Tab. 12-13 und Tab. 14.3.4.2.b5, Amylase: Tab. 12-14 und Tab. 14.3.4.2.b5 im Studienbericht [43]						

Gemäß Tabelle 4-58 zeigten sich für Part B zur Baseline Lipase-Werte von 285,26 U/l, nach 24 Wochen 67,44 U/l. Demnach zeigte sich unter 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor eine Verbesserung von -228,39 U/l der Lipase-Werte. Auch für die Amylase zeigte sich in Part B der Studie (-54,8 U/l) unter einer Behandlung mit Ivacaftor eine Verbesserung (siehe Tabelle 4-58).

4.3.2.3.10 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Zu Studienbeginn sowie zu Woche 2, 12 und 24 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor Inc., Logan, UT, USA). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen (Labor-Handbuch) für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chlorid-Konzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der der Chloridkonzentration im Schweiß von Baseline über 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – FAS

Stratum	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]	N	MW ± SD [mmol/l]
VX15-770-124 Part B^{a,b}						
IVA 50 mg	14	104,1 ± 12,8	14	33,8 ± 10,8	10	-73,5 ± 17,5
<p>a: Nicht inkludiert werden Ergebnisse mit einem Schweißvolumen von < 15 µl oder Chloridkonzentrationen im Schweiß > 160 mmol/l.</p> <p>b: Fünf Patienten hatte Baseline-Werte von < 15 µl. Diese Teilnehmer wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die MW wurden über alle Teilnehmer gerechnet, die zum Erhebungszeitpunkt Messwerte hatten.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Tab. 11-3 und Tab. 14.2.1.1.b5 im Studienbericht [43]</p>						

Die Chloridkonzentration im Schweiß gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität und stellt einen diagnostisch relevanten Parameter dar. Chloridkonzentrationen im Schweiß von < 30 mmol/l gelten als physiologisch; ein Wert von 60 mmol/l stellt den diagnostischen Schwellenwert für pathologische Chloridkonzentrationen im Schweiß in der Altersgruppe dar [46]. In der VX15-770-124 wurden mittlere Baseline-Werte ± SD von 104,1 ± 12,8 mmol/l gemessen. Nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor konnte eine Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß ± SD um -73,5 ± 17,5 mmol/l und somit im Mittel auf 33,8 mmol/l erreicht werden (siehe Tabelle 4-60).

4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE im Rahmen der Studie innerhalb der Behandlungsphase gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 20.1 zusammengefasst.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Studie VX15-770-124 Part A		
Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage		
IVA 50 mg	5	2 (40,0)
IVA 75 mg	2	1 (50,0)
Total	7	3 (42,9)
Studie VX15-770-124 Part B		
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen		
IVA 50 mg	19	18 (94,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Tab. 12-1, Tab. 14.3.1.2.a1, Tab. 12-5 und Tab. 14.3.1.1.b5 im Studienbericht [43]		

Über 14 Tage Behandlungsdauer in Part A der Studie VX15-770-124 traten insgesamt bei 42,9 % der Patienten UE auf (siehe Tabelle 4-62). Die Prüfarzte gaben für alle UE keinen oder einen unwahrscheinlichen Kausalzusammenhang mit der Ivacaftor-Behandlung an. UE, die zum Tod führten, traten nicht auf. Über die Behandlungsdauer von 24 Wochen in Part B wurde für 18 der 19 Patienten (94,7 %) mindestens ein UE berichtet. Die meisten auftretenden UE im Rahmen der Sicherheit/Verträglichkeit gehen einher mit den krankheitsspezifischen Symptomen und Manifestationen der CF. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für sieben (36,8 %) Patienten vom Prüfarzt festgestellt [43]. Der Schweregrad der meisten UE war mild (n = 7 (36,8 %)) oder moderat (n = 9 (47,4 %)) [43].

4.3.2.3.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein SUE im Rahmen der Studie innerhalb der Behandlungsphase gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder 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) <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt, sondern unter dem eigenen Endpunkt zur Mortalität (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1) aufgeführt.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 20.1 zusammengefasst.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Studie VX15-770-124 Part A		
Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage		
IVA 50 mg	5	0 (0,0)
IVA 75 mg	2	0 (0,0)
Total	7	0 (0,0)
Studie VX15-770-124 Part B		
Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen		
IVA 50 mg	19	2 (10,5)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.2.3.a1, Tab. 12-5 und Tab. 14.3.1.1b5 im Studienbericht [43]		

Insgesamt hatte kein Patient während Part A der Studie und ca. 10 % der Patienten im Laufe von 24 Wochen Behandlung in Part B mindestens ein SUE (siehe Tabelle 4-64).

4.3.2.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE mit anschließendem Therapieabbruch innerhalb der Behandlungsphase gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 20.1 zusammengefasst.</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Studie VX15-770-124 Part A		
Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage, die zum Therapieabbruch führten		
IVA 50 mg	5	0 (0,0)
IVA 75 mg	2	0 (0,0)
Total	7	0 (0,0)
Studie VX15-770-124 Part B		
Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten		
IVA 50 mg	19	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.2.6.a1 und Tab. 14.3.2.6.b5 im Studienbericht [43]		

In der Studie VX15-770-124 traten weder über die 14 Tage Behandlungsdauer in Part A noch über die 24 Wochen Behandlungsdauer in Part B UE, die zum dauerhaften Therapieabbruch führten, auf (siehe Tabelle 4-66). In Part B unterbrachen zwei Patienten (10,5 %) die Behandlung zeitweise aufgrund von erhöhten Leberfunktionswerten [43].

4.3.2.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE des häufigsten PT nach MedDRA, Version 20.1, im Rahmen der Studie gemeldet wurde.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Studie, der nach der Einverständniserklärung auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 20.1 zusammengefasst.</p> <p><u>Part A:</u> Dargestellt werden jegliche PT, die in mindestens einem Dosierungs-Stratum aufgetreten sind.</p> <p><u>Part B:</u> Dargestellt werden diejenigen PT, die bei mindestens 2 Studienteilnehmern aufgetreten sind (Ereignisrate $\geq 10,5\%$).</p> <p>Dargestellt sind die Resultate für das Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die Studie 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 nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen – Safety Set

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Studie VX15-770-124 Part A		
Anzahl der Patienten mit jeglichem UE (in mindestens einem Dosierungs-Stratum) über 14 Tage		
Husten		
IVA 50 mg	5	2 (40,0)
IVA 75 mg	2	1 (50,0)
Total	7	3 (42,9)
Fatigue		
IVA 50 mg	5	1 (20,0)
IVA 75 mg	2	0 (0,0)
Total	7	1 (14,3)
Sturz		
IVA 50 mg	5	1 (20,0)
IVA 75 mg	2	0 (0,0)
Total	7	1 (14,3)
Kopfverletzung		
IVA 50 mg	5	1 (20,0)
IVA 75 mg	2	0 (0,0)
Total	7	1 (14,3)
Studie VX15-770-124 Part B		
Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ($\geq 10,5$ % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen		
Husten		
IVA 50 mg	19	14 (73,7)
Rhinorrhoe		
IVA 50 mg	19	6 (31,6)
Otitis media		
IVA 50 mg	19	4 (21,1)
Infektion der oberen Atemwege		
IVA 50 mg	19	4 (21,1)
Konjunktivitis		
IVA 50 mg	19	2 (10,5)
Rhinitis		
IVA 50 mg	19	2 (10,5)

Stratum	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Aspartat-Aminotransferase erhöht		
IVA 50 mg	19	7 (36,8)
Alanin-Aminotransferase erhöht		
IVA 50 mg	19	6 (31,6)
Blutdruck erhöht		
IVA 50 mg	19	3 (15,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht		
IVA 50 mg	19	3 (15,8)
Test auf Pseudomonas positiv		
IVA 50 mg	19	3 (15,8)
Lactat-Dehydrogenase im Blut erhöht		
IVA 50 mg	19	2 (10,5)
Pyrexie		
IVA 50 mg	19	7 (36,8)
Obstipation		
IVA 50 mg	19	3 (15,8)
Erbrechen		
IVA 50 mg	19	3 (15,8)
Dehydration		
IVA 50 mg	19	2 (10,5)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Tab. 12-1, Tab. 14.3.1.2.a1, Tab. 12-6 und Tab. 14.3.1.2.b5 im Studienbericht [43]		

In der Studie VX15-770-124 trat mit 42,9 % (n = 3) in Part A und 73,7 % (n = 14) in Part B am häufigsten Husten als UE auf, welches ein allgemein bekanntes Symptom der CF ist (siehe Tabelle 4-68). In Part A wurde über die 14 Tage Behandlungsdauer weiterhin jeweils bei einem Patienten Fatigue, Sturz und Kopfverletzung als UE dokumentiert. In Part B wurden bei knapp einem Drittel der Patienten Rhinorrhoe (31,6 %), eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase (36,8 %) oder eine erhöhte Alanin-Aminotransferase (31,6 %) berichtet. Weitere häufige UE in Part B waren Otitis media, Infektion der oberen Atemwege, Konjunktivitis, Rhinitis, erhöhter Blutdruck, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, positiver Test auf Pseudomonas, erhöhte Lactat-Dehydrogenase, Pyrexie, Obstipation, Erbrechen und Dehydratation.

4.3.2.3.3.15 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Für die Studie VX15-770-124 sind aufgrund der kleinen Stichprobengröße Subgruppenanalysen nicht sinnvoll durchführbar.

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 4-69 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX15-770-124 numerisch aufgeführt. Dargestellt werden die gepoolten Ergebnisse aus Part A sowie die Ergebnisse zu Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit aus Part B. Die Ergebnisse der einzelnen Dosierungen aus Part A (IVA 50 mg bzw. IVA 75 mg) sind einzig im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Tabelle 4-69: Übersicht über die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Studie VX15-770-124

Endpunkt	Effekt		
Part B			
Morbidität			
Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,15 ± 0,42	
Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,28 ± 0,60	
Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD	0,07 ± 0,65	
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	Anteil	42,1 %	
Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr	MW ± SD (Tage)	22,4 (32,0)	
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis [95 %-KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	0,947 [0,681; 0,992]
		8 Wochen	0,724 [0,459; 0,875]
		12 Wochen	0,613 [0,355; 0,793]
		18 Wochen	0,557 [0,307; 0,749]
		24 Wochen	0,557 [0,307; 0,749]
Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 24 Wochen	Anteil	5,3 %	
Anzahl der Tage mit CF-bedingter Hospitalisierung im Jahr	MW ± SD (Tage)	1,9 (8,4)	

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

Endpunkt		Effekt	
Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen	Anteil Patienten ohne Ereignis [95 %-KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	1,000 [-; -]
		8 Wochen	0,944 [0,666; 0,992]
		12 Wochen	0,944 [0,666; 0,992]
		18 Wochen	0,944 [0,666; 0,992]
		24 Wochen	0,944 [0,666; 0,992]
Veränderung der fäkale Elastase-1 über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [µg/g]		164,7 ± 151,9
Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen – Responderanalyse	Post-Baseline Ergebnisse [µg/g], n (%)	< 50 mmol/l	0
		≥ 50 und ≤ 200 mmol/l	3 (15,8)
		> 200 mmol/l	12 (63,2)
		unbekannt	4 (21,1)
		Gesamt	19 (100,0)
Veränderung des IRT über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [ng/ml]		-647,1 ± 339,3
Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [mmol/l]		-73,5 ± 17,5
Part A und Part B			
Mortalität^a			
Part A: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage	Anteil		0,0 %
Part B: Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen	Anteil		0,0 %
Morbidität^a			
Part A: Veränderung der Lipase (Pankreasenzym) über 5 Tage	mittlere Änderung ± SD [U/l]		-58,14 ± 58,35
Part A: Veränderung der Amylase (Pankreasenzym) über 5 Tage	mittlere Änderung ± SD [U/l]		-12,0 ± 16,4
Part B: Veränderung der Lipase (Pankreasenzym) über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [U/l]		-228,39 ± 262,95
Part B: Veränderung der Amylase (Pankreasenzym) über 24 Wochen	mittlere Änderung ± SD [U/l]		-54,8 ± 70,5

Endpunkt	Effekt	
Sicherheit/Verträglichkeit^a		
Anzahl der Patienten mit UE		
Part A: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage	Anteil	42,9 %
Part B: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen	Anteil	94,7 %
Anzahl der Patienten mit SUE		
Part A: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage	Anteil	0,0 %
Part B: Anzahl der Patienten mit SUE über 24 Wochen	Anteil	10,5 %
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
Part A: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	0,0 %
Part B: Anzahl der Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	0,0 %
Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE		
Part A: Anzahl der Patienten mit jeglichem UE (in mindestens einem Dosierungs-Stratum) über 14 Tagen:		
Husten	Anteil	42,9 %
Fatigue	Anteil	14,3 %
Sturz	Anteil	14,3 %
Kopfverletzung	Anteil	14,3 %
Part B: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ($\geq 10,5$ % in mindestens einem Studienarm) über 24 Wochen		
Husten	Anteil	73,7 %
Rhinorrhoe	Anteil	31,6 %
Otitis media	Anteil	21,1 %
Infektion der oberen Atemwege	Anteil	21,1 %
Konjunktivitis	Anteil	10,5 %
Rhinitis	Anteil	10,5 %
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Anteil	36,8 %
Alanin-Aminotransferase erhöht	Anteil	31,6 %
Blutdruck erhöht	Anteil	15,8 %

Endpunkt		Effekt
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Anteil	15,8 %
Test auf Pseudomonas positiv	Anteil	15,8 %
Lactat-Dehydrogenase im Blut erhöht	Anteil	10,5 %
Pyrexie	Anteil	36,8 %
Obstipation	Anteil	15,8 %
Erbrechen	Anteil	15,8 %
Dehydration	Anteil	10,5 %
a: Für Part A sind die Ergebnisse der gepoolten Dosierungen dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Ergebnisse des z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße steht in Einklang mit den Ergebnissen der z-Scores für Körpergröße und Körpergewicht, die beide eine Erhöhung nach 24 Wochen zeigten und insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie sprechen. Die Erhöhung der fäkalen Elastase-1 sowie die Reduktion von Serum IRT, Lipase- und Amylase-Werte deuten auf eine Verbesserung der pankreatischen Funktionen bzw. Reduktion des Pankreasgewebstress unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor hin. Es konnte ebenfalls eine deutliche Senkung der Chloridkonzentrationen im Schweiß, einem anerkannten Biomarker der CFTR-Funktion, unter Behandlung mit Ivacaftor gezeigt werden. Pulmonale Exazerbationen traten im Verlauf der 24 Wochen Beobachtungszeit bei acht Patienten auf; ein Patient musste aufgrund der CF ins Krankenhaus. Bzgl. der Auftretenshäufigkeit der häufigsten Nebenwirkungen zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse daher eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit.

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 Nutzens und Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-770-124 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Studie VX15-770-124 herangezogen, da sie im vorliegenden Anwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz darstellt.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der der Bewertung zugrundeliegenden Studie wurden berichtet. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Subgruppenanalysen wurden aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht dargestellt. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde ebenfalls nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage nur einer Studie erfolgte.

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

Evidenzstufe

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht neben der Evidenz der Zulassungsstudie VX15-770-124 zusätzlich auf den übertragbaren Ergebnissen der RCT der Anwendungsgebiete A und B und entspricht somit einem hohen Evidenzgrad.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Indikationsgebiet E für Ivacaftor umfasst Kinder ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der Zulassungsstudie VX15-770-124 eingeschätzt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-770-124 wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt und anschließend im Abschnitt 4.3.2.4 zusammengefasst.

Im Rahmen der Schlussfolgerung zum Zusatznutzen wird ferner die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC bei älteren Patienten mit CF und den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert. Bei diesen Patienten handelt es sich um CF-Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation (Anwendungsgebiet A) und um CF-Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B). Die Ergebnisse zu diesen Populationen werden separat in den Modulen 4A bzw. 4B dargestellt.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA [7] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert. Der G-BA kann prüfen, ob aufgrund von Übertragung von Evidenz ein Zusatznutzen für eine Population anerkannt werden kann.

Für den angestrebten Evidenztransfer des vorliegenden Nutzendossiers betrifft das wie oben bereits genannt Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlicher Altersklassen: Patienten im Alter von 12 – 24 Monaten (Anwendungsgebiet E) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit auf Basis des Evidenztransfers ein Zusatznutzen für die Population in Anwendungsgebiet E übertragen werden kann.

Ivacaftor wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersklassen mit den gleichen Gating-Mutationen

Die Kinder der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes E haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R), wie die Populationen aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den Anwendungsgebieten A und B. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Patienten im Alter von 12 – 24 Monaten (Anwendungsgebiet E) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B).

Die genannten Gating-Mutationen gehören zur Klasse III und führen auf molekularer Ebene zu einer gestörten Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals. Klinisch zeigt sich das in einer verringerten Offenwahrscheinlichkeit der Kanalproteine sowie einem gestörten Transport der Chloridionen [47, 48]. Ivacaftor stellt eine kausale Therapie für CF-Patienten mit diesen Gating-Mutationen dar. Der Wirkstoff erhöht die Offenwahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransportes, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit [49] über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert.

Im Rahmen des pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körperlängungsangepasste Dosierung von Ivacaftor sowie die optimale Darreichungsform gefunden [2]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet E vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer in den Anwendungsgebieten A und B gezeigt werden konnten.

Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Der natürliche Verlauf der CF ist in Patienten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbar

Die CF ist eine genetisch bedingte, chronisch-progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen und Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Die Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes E haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen wie die Kinder-, Jugendlichen- und Erwachsenenpopulationen in den Anwendungsgebieten A und B. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters (Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten in Anwendungsgebiet E und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren in den Anwendungsgebieten A und B).

Innerhalb dieser Populationen ist aufgrund desselben Genotyps ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp [8].

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden ausgeprägter je älter ein Patient wird [9, 10]. Bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet E ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten der Anwendungsgebiete A und B. Irreversible Organstörungen sind noch nicht so weit ausgeprägt, Exazerbationen werden seltener beobachtet und Lungenfunktionseinbußen sind mit herkömmlicher Spirometrie schwer zu erfassen [9, 10].

Dennoch sind bei Kindern (wie im vorliegenden Anwendungsgebiet E) bereits deutliche Symptome und Manifestationen der CF zu erkennen. Pankreasdysfunktion [11] und damit verbunden ein schlechter Ernährungsstatus [50-52] sind in einem frühen Krankheitsstadium die wesentlichen klinischen Manifestationen, aber auch eingeschränkte Lungenfunktion [12, 13] und Lebererkrankung [53] sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus [54]. Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten ebenfalls frühzeitig auf. Bis zu 90 % der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr [30] und dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH, für diese Patienten reduziert [55, 56]. Die Marker für Pankreas-Stress, wie IRT [31, 32] sind erhöht. Darüber hinaus sind eingeschränkte Lungenfunktion [12, 13] und Lebererkrankung [53] bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. Nach dem ersten Lebensjahr manifestiert sich die CF in Abhängigkeit vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation [10].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Der Krankheitsverlauf an sich ist wiederum bei CF-Patienten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbar.

In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und somit die Sekundärprävention bei jungen CF-Patienten ist. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [14, 50]. Lebensverkürzende Komplikationen wie Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere in Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [9, 10, 57].

Ein möglichst früher therapeutischer Einsatz setzt eine möglichst frühe Diagnose der CF Erkrankung voraus. In diesem Zusammenhang ist die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland seit dem 01. September 2016 hervorzuheben [58]. Gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor wird dies 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.

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 erreichen [59-63].

Die Wirksamkeit und Sicherheit ist innerhalb von Patienten mit CF mit den gleichen Gating-Mutationen, aber unterschiedlichem Alter übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R wurden im vorliegenden Dossier anhand der einarmigen Studie VX15-770-124 im Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten mit CF ab einem Alter von 6 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen sind separat in den Modulen 4A bzw. 4B dargestellt.

In Hinblick auf pulmonale Exazerbationen traten bei ca. 42 % aller Kinder mindestens eine Exazerbation auf. In den Anwendungsgebieten A und B zeigte sich eine substanzielle und dauerhafte Verbesserung von pulmonalen und extrapulmonalen Parametern u. a. einer Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen.

In Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße zeigten sich in der Studie VX15-770-124 numerische Verbesserungen. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Bei den Anwendungsgebieten A und B lassen sich vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts.

Hervorzuheben ist die in der Studie VX15-770-124 gezeigte Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mittlere Verminderung um 33,8 mmol/l). Im Vergleich zur Studie VX15-770-124 wurde eine statistisch signifikante Verminderung dieses Parameters im Mittel in der gleichen Größenordnung bei den älteren Patienten in den Anwendungsgebieten A und B erreicht. Diese rapide und nachhaltige Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß über die verschiedenen Altersklassen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete A, B und C.

Der statistisch signifikante Anstieg der fäkalen Elastase-1 um 164,7 µg/g deutet besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet E ansonsten bisher als irreversibel galt (u. a. deswegen wurde dieser Parameter für die Patienten in den Anwendungsgebieten A und B nicht erhoben). Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete eindeutig vorhanden ist.

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX15-770-124 zeigten sich ebenfalls keine auffälligen Abweichungen zu den Anwendungsgebieten A und B, sodass für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet E von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann.

Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung bei CF-Patienten mit den Gating-Mutationen des Anwendungsgebietes E, d. h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 12 Monaten, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine verlängerte Lebenszeit der Patienten erwartet werden.

Insgesamt zeigten sich in den einzelnen Populationen der Anwendungsgebiete A, B, und E vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor, sodass aus Sicht von Vertex Kriterium 3 der Vergleichbarkeit ebenfalls erfüllt ist und somit die Evidenz wie auch das Ausmaß des Zusatznutzens von den älteren CF-Populationen in den Anwendungsgebieten A und B auf die jüngere CF-Population im vorliegenden Anwendungsgebiet E übertragen werden kann.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor in der vorliegenden Indikation (Anwendungsgebiet E) Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten in ihrer Beurteilung berücksichtigt [2, 15].

Fazit:

Zusammengefasst zeigt sich, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in Anwendungsgebiet A, B und E erfüllt sind. Die Ergebnisse beider Populationen (Patienten im Alter von 12 – 24 Monaten (Anwendungsgebiet E) und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiete A und B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der Populationen in Anwendungsgebiet A und B auf die Population in Anwendungsgebiet E übertragen werden und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Evidenz der älteren CF-Populationen in den Anwendungsgebieten A und B wurde ebenfalls in Anwendungsgebiet C auf die Population Kinder mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen übertragen und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die CF ist eine progressive Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation von Krankheitslast, deren Geschwindigkeit von der zugrundeliegenden Mutation bestimmt ist. Im Anwendungsgebiet C und E werden die gleichen Mutationen berücksichtigt, wie auch in den Anwendungsgebieten A und B. Somit ist davon auszugehen, dass das Kontinuum der Krankheitsprogression bei CF-Patienten mit Gating-Mutationen im vorliegenden Gesamt-Dossier (Anwendungsgebiete A, B, C und E) abgebildet ist und somit den lückenlosen Transfer der Erkenntnisse von den älteren (und somit schwerer kranken) Populationen auf die jüngeren erlaubt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor sind ebenfalls innerhalb der Populationen der Anwendungsgebiete A, B und C vergleichbar (siehe hierzu Modul 4A, 4B und 4C) und stehen somit auch in Einklang mit der jüngsten Population im vorliegenden Anwendungsgebiet E.

Darüber hinaus liegt neben den vergleichbaren Effekten ein hoher therapeutischer Bedarf einer frühzeitigen Intervention vor, um in jungen CF-Patienten irreversible Folgeschäden zu vermeiden oder so lange wie möglich hinauszuzögern. Bei einem frühen Behandlungsbeginn und einer kontinuierlichen Weiterbehandlung der Kinder des Anwendungsgebietes E mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer können die dauerhaften Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Es kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor der Kinder im Anwendungsgebiet E mindestens so groß sein wird wie in den Anwendungsgebieten A und B. Untersuchungen von Daten, die über jeweils drei Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden zeigen, dass je früher die Therapie begonnen wird, desto stärker der krankheitsmodifizierende Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion ist [64].

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, deckt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF und ermöglicht es, frühzeitig nach einer CF-Diagnose im Rahmen des Neugeborenen-Screenings mit einer kausalen CF-Therapie beginnen zu können. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf ist für Ivacaftor ein **beträchtlicher Zusatznutzen** festzustellen (siehe Tabelle 4-70). Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen von CF bei und führt so zu einer erhöhten Lebenserwartung und einem verbesserten Gesundheitszustand.

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 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit CF ab 12 bis < 24 Monate mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	beträchtlich
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Es lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine RCT vor, die Ivacaftor bei Kindern mit CF ab 12 bis < 24 Monaten und einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R untersuchte. Die Studie VX15-770-124 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das Anwendungsgebiet E von Ivacaftor, bei der es der EMA insbesondere darum ging, die Sicherheit für diese Patientenpopulation bei angenommener Wirksamkeit zu überprüfen [2]. Es werden die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie VX15-770-124 zur Bewertung dargestellt.

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

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

Nicht zutreffend.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) 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

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

¹⁴ 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.

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

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

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

Der Körpergewicht z-Score als Prädiktor für Mortalität bei CF

Der z-Score für das Körpergewicht gilt als bedeutender Prädiktor für die Mortalität. In der Arbeit von Liou et al. (2001) [65] zeigte sich dieser altersadjustierte Körpergewicht z-Score mittels zweier multivariater Modelle als signifikanter Parameter in beide Richtungen – sowohl für das Überleben (Odds Ratio: 1,50) als auch für die Mortalität (Hazard Ratio: 0,75).

Der Körpergewicht zu Körpergröße z-Score als Prädiktor für eine bessere Lungenfunktion bei CF

Gemäß Machogu et al. (2015) ist sowohl der Ernährungsstatus bei Kindern mit CF im Alter von zwei Jahren als auch anhaltendes Wachstum mit der Lungenfunktion bei Kindern mit CF im Alter von sechs Jahren assoziiert. In der Arbeit wurde gezeigt, dass Kinder mit einem Körpergewicht zu Körpergröße Centers for Disease Control and Prevention Status von $\geq 50\%$ einen höheren Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV₁%) erreichen [66].

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 4-71: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen
VX15-770-124	[43]	[40-42]	[44]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 50 mg/75 mg Granulat im Beutel (Stand: April 2019). 2019.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 2018.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2019). 2019.
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten (Stand: Januar 2019). 2019.
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel (Stand: Januar 2019). 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2019-B-073). 2019.
7. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. 2016.
8. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, editors. Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin) 2000. p. 173-94.
9. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1:148-57.
10. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):147-57.
11. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162:808-12 e1.
12. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
13. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155:623-8 e1.

14. 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 – 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.
15. Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). ICH E11 (R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5. 2017.
16. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital and Health Statistics*. 2002;11(246):1-190.
17. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *European respiratory review* : an official journal of the European Respiratory Society. 2013;22:205-16.
18. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66:680-5.
19. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62:360-7.
20. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PloS one*. 2013;8:e62917.
21. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:569-77.
22. 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 – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
23. 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 2013.
24. 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 (neues Anwendungsgebiet). 2015.

25. 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 2016.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
27. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
28. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;145:322-6.
29. Dominguez-Munoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1119-30.
30. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
31. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatric research.* 1986;20(3):209-13.
32. Sarles J, Barthelémy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, 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.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2017.
34. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztl.* 2007;102(25):A 1832-42.
35. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8:50-9.
36. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2015.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2016.
40. ClinicalTrials.gov. NCT02725567 - A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age and Have a CFTR Gating Mutation; 2019. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02725567>. Aufgerufen am: 04.06.2019.
41. E.U. Clinical Trials Register. EudraCT 2015-001997-16 - A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have a CFTR Gating Mutation; 2019. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001997-16>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
42. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). EUCTR2015-001997-16-GB - A study to assess the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). 2017. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001997-16-GB>. Aufgerufen am: 07.06.2019.
43. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis Report. Study VX15-770-124. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have a CFTR Gating Mutation. Analysis of Subjects 12 to <24 Months of Age (Cohorts 1 and 5). 2018.
44. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2018;1-9.
45. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(33-34):564-74.
46. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15 e1.
47. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1:158-63.

48. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014;52:47-57.
49. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;0:1-10.
50. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107:1-13.
51. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:161-6.
52. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:578-85.
53. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):69-74.
54. 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.
55. Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiau JA, Borowitz D, Wilschanski M, Working group Cystic F, 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.
56. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):71-6.
57. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(No. 3):271-80.
58. 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.
59. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.

60. 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.
61. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics.* 2012;129(2):e348-55.
62. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
63. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, 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.
64. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;16(2):209-16.
65. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology.* 2001;153:345-52.
66. Machogu E, Cao Y, Miller T, Simpson P, Levy H, Quintero D, et al. Comparison of WHO and CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes in cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2015;60(3):378-83.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.06.2019	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor.mp.	348
2	Kalydeco.mp.	41
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	83
4	[873054-44-5.rn.]	0
5	1 or 2 or 3 or 4	378
6	exp Cystic Fibrosis/	1499
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	5215
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	112
9	mucovisc#dosis.mp.	38
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	95
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	5349
13	5 and 12	301
14	remove duplicates from 13	121

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.06.2019
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor.mp.	550
2	Kalydeco.mp.	37
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	110
4	873054-44-5.rn.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	580
6	exp Cystic Fibrosis/	33744
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	48628
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3755
9	mucovisc#dosis.mp.	1427
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1526
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	21
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	52973
13	5 and 12	555
14	exp Humans/ or human?.mp.	18354693
15	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	22475291
16	(13 and 14) or (13 not 15)	544
17	limit 16 to (english or german)	530
18	remove duplicates from 17	527

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.06.2019
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ivacaftor/	1829
2	Ivacaftor.mp.	2151
3	Kalydeco.mp.	271
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	543
5	873054-44-5.rn.	1424
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2230
7	exp cystic fibrosis/	66025
8	(cystic adj2 fibrosis).mp.	78003
9	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	2778
10	mucovisc#dosis.mp.	1015
11	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1448
12	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	38
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	81156
14	6 and 13	1952
15	exp human/ or human?.mp.	20538576
16	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	25978414
17	(14 and 15) or (14 not 16)	1898
18	17 not Medline.cr.	1844
19	limit 18 to (english or german)	1824
20	remove duplicates from 19	1394

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Other Terms]
Treffer	130

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	67

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR VX AND 770 OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	67

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Textfelder] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Title] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Active Substance] (IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR 873054-44-5) [Product name/code]
Treffer	29

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlusskriterium
1	Accurso F, Rowe SM, Durie PR, Konstan MW, Dunitz J, Hornick D, et al. Improvement in sweat chloride concentration by the CFTR potentiator VX-770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation [abstract]. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2009;44 Suppl 32(S 32):296.	Publikationstyp
2	Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Online Supplementary Appendix to 'Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation' [online]. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2010;363(21):1991.	Population
3	Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. <i>Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2014;13(2):139-47.	Population
4	Anonymous. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2019;104(1):75.	Publikationstyp
5	Edgeworth D, Keating D, Williams E, Clark D, Button B, Tierney A, et al. Exercise improvements in ivacaftor treated G551D cystic fibrosis patients are not solely related to FEV ₁ and sweat changes. <i>European Respiratory Journal</i> . 2015;46(SUPPL. 59).	Publikationstyp
6	Elborn S, Plant B, Konstan M, Aherns R, Rodriguez S, Munck A, et al. Lung function, weight, and sweat chloride responses in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor: A secondary analysis. <i>European Respiratory Journal</i> . 2013;42(SUPPL. 57).	Publikationstyp
7	Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV ₁ in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. <i>Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2017;16(1):41-4.	Endpunkte
8	Harrison MJ, Murphy DM, Plant BJ. Ivacaftor in a G551D homozygote with cystic fibrosis. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2013;369(13):1280-2.	Publikationstyp
9	Heltshe SL, Rowe SM, Skalland M, Baines A, Jain M, Goal Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Ivacaftor-treated Patients with Cystic Fibrosis Derive Long-Term Benefit Despite No Short-Term Clinical Improvement. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2018;197(11):1483-6.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlusskriterium
10	Martin de Vicente C, Garcia Romero R. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis: Improvement of liver cirrhosis, nutritional status and respiratory function. Efectividad de ivacaftor en la fibrosis quística: mejora de la cirrosis hepática y de los parámetros nutricionales y respiratorios. 2019.	Publikationstyp
11	Sermet-Gaudelus I, de Blic J, LeBourgeois M, Pranke I, Edelman A, Ramsey BW. Potentiating and correcting mutant CFTR in patients with cystic fibrosis. European Respiratory Monograph. 2014;64:129-49.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlusskriterium
1	Abou Alaiwa MH, Launspach JL, Grogan B, Carter S, Zabner J, Stoltz DA, et al. Ivacaftor-induced sweat chloride reductions correlate with increases in airway surface liquid pH in cystic fibrosis. JCI insight. 2018;3(15).	Endpunkte
2	Accurso F, Rowe SM, Durie PR, Konstan MW, Dunitz J, Hornick D, et al. Improvement in sweat chloride concentration by the CFTR potentiator VX-770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation [abstract]. Pediatric pulmonology. 2009;44 Suppl 32(S 32):296.	Publikationstyp
3	Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Online Supplementary Appendix to 'Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation' [online]. New England Journal of Medicine. 2010;363(21):1991.	Population
4	Anonymous. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood. 2019;104(1):75.	Publikationstyp
5	Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. Thorax. 2018;73(8):731-40.	Studientyp
6	Carrion A, Borowitz DS, Freedman SD, Siracusa CM, Goralski JL, Hadjiliadis D, et al. Reduction of Recurrence Risk of Pancreatitis in Cystic Fibrosis With Ivacaftor: Case Series. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018;66(3):451-4.	Population
7	Donaldson SH, Laube BL, Corcoran TE, Bhambhani P, Zeman K, Ceppe A, et al. Effect of ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR. JCI insight. 2018;3(24).	Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlusskriterium
8	Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV ₁ in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2017;16(1):41-4.	Endpunkte
9	Guerra L, D'Oria S, Favia M, Castellani S, Santostasi T, Polizzi AM, et al. CFTR-dependent chloride efflux in cystic fibrosis mononuclear cells is increased by ivacaftor therapy. Pediatric pulmonology. 2017;52(7):900-8.	Population
10	Guimbellot J, Solomon GM, Baines A, Heltshe SL, VanDalfsen J, Joseloff E, et al. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis patients with non-G551D gating mutations. Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2019;18(1):102-9.	Population
11	Harrison MJ, Murphy DM, Plant BJ. Ivacaftor in a G551D homozygote with cystic fibrosis. The New England Journal of Medicine. 2013;369(13):1280-2.	Publikationstyp
12	Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Kading M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(6):599-603.	Population
13	Heltshe SL, Rowe SM, Skalland M, Baines A, Jain M, Goal Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Ivacaftor-treated Patients with Cystic Fibrosis Derive Long-Term Benefit Despite No Short-Term Clinical Improvement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;197(11):1483-6.	Publikationstyp
14	Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(12):1617-28.	Population
15	Hubert D, Dehillotte C, Munck A, David V, Baek J, Mely L, et al. Retrospective observational study of French patients with cystic fibrosis and a Gly551Asp-CFTR mutation after 1 and 2years of treatment with ivacaftor in a real-world setting. Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2018;17(1):89-95.	Population
16	Hubert D, Dehillotte C, Munck A, David V, Baek J, Mely L, et al. Retrospective observational study of French patients with cystic fibrosis and a Gly551Asp-CFTR mutation after 1 and 2years of treatment with ivacaftor in a real-world setting. Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2018;17(1):89-95.	Population ^a
17	Kane M, Gonska T, Jensen R, Avolio J, Klingel M, Stanojevic S, et al. Lung clearance index response in patients with CF with class III CFTR mutations. Thorax. 2016;71(5):476-7.	Population
18	Martin de Vicente C, Garcia Romero R. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis: Improvement of liver cirrhosis, nutritional status and respiratory function. Efectividad de ivacaftor en la fibrosis quística: mejora de la cirrosis hepática y de los parámetros nutricionales y respiratorios. 2019.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlusskriterium
19	Mondal P, Loyson A, Lascano J, Hegde S. Ivacaftor Therapy in CF Patients: Single Center Experience. <i>Advances in medicine</i> . 2014;2014:947923.	Population
20	Nagy B, Jr., Bene Z, Fejes Z, Heltshel SL, Reid D, Ronan NJ, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) levels inversely correlate with lung function improvement (delta FEV ₁) in cystic fibrosis patients receiving ivacaftor treatment. <i>Journal of Cystic Fibrosis: official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2019;18(2):271-7.	Population
21	Ronan NJ, Einarsson GG, Twomey M, Mooney D, Mullane D, NiChroinin M, et al. CORK Study in Cystic Fibrosis: Sustained Improvements in Ultra-Low-Dose Chest CT Scores After CFTR Modulation With Ivacaftor. <i>Chest</i> . 2018;153(2):395-403.	Population
22	Sermet-Gaudelus I, de Blic J, LeBourgeois M, Pranke I, Edelman A, Ramsey BW. Potentiating and correcting mutant CFTR in patients with cystic fibrosis. <i>European Respiratory Monograph</i> . 2014;64:129-49.	Publikationstyp
23	Singh SB, McLearn-Montz AJ, Milavetz F, Gates LK, Fox C, Murry LT, et al. Pathogen acquisition in patients with cystic fibrosis receiving ivacaftor or lumacaftor/ivacaftor. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2019.	Population
a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 15, die in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.		

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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV*</i>			
1	NCT03894657	Assistance Publique - Hopitaux de Paris. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	Population
2	NCT03475381	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Effi-Stat Societe Francaise de la Mucoviscidose. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	Population
3	NCT02194881	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881	Population
4	NCT03659214	Assistance Publique - Hopitaux de Paris VERTEX Pharmaceutical. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	Population
5	NCT02039986	Children's Hospital of Philadelphia. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986	Population
6	NCT02141464	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464	Population
7	NCT03795363	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	Population
8	NCT03783286	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor Treatment in 1 to 2 Year Old CF Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286	Vergleichs-therapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT02392702	Concert Pharmaceuticals. 2015 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702	Population
10	NCT02599792	Concert Pharmaceuticals. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792	Population
11	NCT03506061	Emory University National Heart LaBIN. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: iPS Cell Response to CFTR Modulators. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	Population
12	NCT03045523	Galapagos NV. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523	Population
13	NCT03474042	Galapagos NV. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	Population
14	NCT02965326	Hopital Necker-Enfants Malades Association Mucoviscidose-ABCF2 Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	Intervention
15	NCT02807415	Hannover Medical School Heidelberg University University of Giessen. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	Population
16	NCT03652090	Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale FA. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090	Intervention
17	NCT03859531	Karolinska University Hospital Hadassah Medical Organization Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	Population
18	NCT02653027	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	Population
19	NCT02858843	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT01549314	Massachusetts General Hospital Boston Childrens Hospital. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Cystic Fibrosis Related one Disease: the Role of CFTR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314	Population
21	NCT02934698	Medical University of South Carolina Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698	Population
22	NCT03445793	National Jewish Health. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	Population
23	NCT02275936	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	Population
24	NCT02724527	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527	Population
25	NCT02589236	Nivalis Therapeutics IMS. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	Population
26	NCT03258424	Proteostasis Therapeutics I. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424	Intervention
27	NCT03140527	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Jan 21. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	Population
28	NCT02718495	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	Population
29	NCT03591094	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT02310789	Richard Barry Moss Stanford University. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretary Coil? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	Population
31	NCT03390985	Tanja Gonska The Hospital for Sick Children. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985	Population
32	NCT01937325	The Alfred. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325	Population
33	NCT03956589	University Hospital A. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	Population
34	NCT03357562	University Hospital BMoHF. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	Intervention
35	NCT03565692	University Hospital BStFadLM. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	Population
36	NCT03512119	University Hospital SF. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	Population
37	NCT01951833	University Hospital St Luc BKL. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833	Population
38	NCT02135432	University of Alabama at Birmingham. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: TOPIC Trial for COPD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432	Population
39	NCT03256799	University of Alabama at Birmingham. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799	Population
40	NCT03256968	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968	Population
41	NCT03587961	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Personalized Theratyping Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT03251911	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911	Population
43	NCT03624101	University of Alabama at Birmingham. 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	Population
44	NCT03439865	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865	Population
45	NCT02997020	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020	Population
46	NCT03085485	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBINVPI. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485	Population
47	NCT02821130	University of British Columbia. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Orkambi Exercise Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	Population
48	NCT01784419	University of California SF. 2014 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419	Population
49	NCT02311140	University of Jena University of Innsbruck A. 2016 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140	Population
50	NCT00966602	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	Population
51	NCT01060566	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566	Population
52	NCT01018368	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368	Population
53	NCT01153542	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Desipramine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
54	NCT01208285	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2011 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285	Population
55	NCT01216046	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	Population
56	NCT01381289	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: VX-770 Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289	Population
57	NCT01768663	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 15. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	Population
58	NCT01888393	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	Population
59	NCT02015507	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	Population
60	NCT01899105	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	Population
61	NCT01910415	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	Population
62	NCT01685801	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801	Population
63	NCT01807923	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Aug 31. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT01225211	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Okt 5. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	Population
65	NCT01807949	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2016 Sep 27. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	Population
66	NCT01931839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	Population
67	NCT01897233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jun 20. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	Population
68	NCT03029455	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	Population
69	NCT02514473	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Okt 23. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	Population
70	NCT02875366	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	Population
71	NCT02390219	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	Population
72	NCT03486236	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT01531673	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	Population
74	NCT02070744	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	Population
75	NCT02392234	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	Population
76	NCT02347657	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	Population
77	NCT02516410	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	Population
78	NCT02508207	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	Population
79	NCT02722057	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco in Patients With Cystic Fibrosis Who Have an R117H-CFTR Mutation, Including Pediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057	Population
80	NCT02951182	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	NCT02971839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839	Population
82	NCT02445053	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053	Population
83	NCT02730208	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	Population
84	NCT02823470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Sep 27. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	Population
85	NCT03150719	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	Population
86	NCT03061331	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	Population
87	NCT02544451	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	Population
88	NCT02953314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	Population
89	NCT02709109	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90	NCT02797132	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	Population
91	NCT03691779	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	Population
92	NCT03278314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	Population
93	NCT02742519	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519	Population
94	NCT02565914	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	Population
95	NCT03625466	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 3. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	Population
96	NCT03460990	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	Population
97	NCT03633526	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	Population
98	NCT02412111	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	NCT02951195	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	Population
100	NCT02725567	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age and Have a CFTR Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567	Vergleichstherapie
101	NCT03125395	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	Population
102	NCT03068312	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312	Population
103	NCT03559062	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	Population
104	NCT03601637	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Feb 4. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	Population
105	NCT03537651	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	Population
106	NCT03224351	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	Population
107	NCT03525548	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
108	NCT03447249	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	Population
109	NCT03447262	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	Population
110	NCT03227471	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	Population
111	NCT03277196	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196	Vergleichs-therapie
112	NCT03525444	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	Population
113	NCT03525574	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	Population
114	NCT03911713	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713	Population
115	NCT03912233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	Population
116	NCT03768089	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	Population
117	NCT00909727	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT00457821	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821	Population
119	NCT00909532	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532	Population
120	NCT01262352	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352	Population
121	NCT01161537	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537	Population
122	NCT01614470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470	Population
123	NCT01614457	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457	Population
124	NCT01117012	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012	Population
125	NCT00953706	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706	Population
126	NCT01705145	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT01863238	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238	Population
128	NCT01946412	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412	Population
129	NCT01707290	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290	Population
130	NCT02871778	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Parion Sciences. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778	Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
131	2013-004595-35	Bayer AG. 2014 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	Population
132	2015-002677-38	Celtaxsys Inc.. 2016 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: 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... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	Intervention
133	2015-003292-30	Galapagos NV. 2016 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, open-label study of two doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the S1251N mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30	Intervention
134	2015-003291-77	Galapagos NV. 2016 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, open label study of multiple doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77	Population
135	2015-002192-23	Gilead Sciences I. 2016 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV ₁ in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	Population

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

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
136	2016-001785-29	St.Vincent's University Hospital. 2016 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29	Population
137	2016-001619-19	UMC Utrecht. 2017 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Genistein as an add-on treatment for CF?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19	Population
138	2016-001440-18	university medical center utrecht. 2018 Mai 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in cystic fibrosis patients and healthy controls. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18	Population
139	2014-000817-30	University Medical Centre Utrecht. 2014 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30	Population
140	2008-007479-26	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2009 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26	Population ^a
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
141	ACTRN12614000356662	Hospital Sydney Children's Hospitals Network. 2014 Apr 14. WHO ICTRP: The effect of ivacaftor (VX-770, registered in Australia as Kalydeco) on exocrine pancreatic function in patients 6 years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>			
-			
<p>a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 117, das in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.</p> <p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV*</i>			
1	NCT03894657	Assistance Publique - Hopitaux de Paris. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	Population
2	NCT03475381	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Effi-Stat Societe Francaise de la Mucoviscidose. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	Population
3	NCT02194881	Assistance Publique - Hopitaux de Paris Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881	Population
4	NCT03659214	Assistance Publique - Hopitaux de Paris VERTEX Pharmaceutical. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	Population
5	NCT02039986	Children's Hospital of Philadelphia. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986	Population
6	NCT02141464	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464	Population
7	NCT03795363	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	Population
8	NCT03783286	Children's Hospital of Philadelphia Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor Treatment in 1 to 2 Year Old CF Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT02392702	Concert Pharmaceuticals. 2015 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702	Population
10	NCT02599792	Concert Pharmaceuticals. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792	Population
11	NCT03506061	Emory University National Heart LaBIN. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: iPS Cell Response to CFTR Modulators. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	Population
12	NCT03045523	Galapagos NV. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523	Population
13	NCT03474042	Galapagos NV. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	Population
14	NCT02965326	Hopital Necker-Enfants Malades Association Mucoviscidose-ABCF2 Vaincre la Mucoviscidose. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	Intervention
15	NCT02807415	Hannover Medical School Heidelberg University University of Giessen. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	Population
16	NCT03652090	Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale FA. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090	Intervention
17	NCT03859531	Karolinska University Hospital Hadassah Medical Organization Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	Population
18	NCT02653027	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	Population
19	NCT02858843	Massachusetts General Hospital. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT01549314	Massachusetts General Hospital Boston Childrens Hospital. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314	Population
21	NCT02934698	Medical University of South Carolina Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698	Population
22	NCT03445793	National Jewish Health. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	Population
23	NCT02275936	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	Population
24	NCT02724527	Nivalis Therapeutics I. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527	Population
25	NCT02589236	Nivalis Therapeutics IMS. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	Population
26	NCT03258424	Proteostasis Therapeutics I. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424	Intervention
27	NCT03140527	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Jan 21. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	Population
28	NCT02718495	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	Population
29	NCT03591094	Proteostasis Therapeutics I. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT02310789	Richard Barry Moss Stanford University. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretary Coil? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	Population
31	NCT03390985	Tanja Gonska The Hospital for Sick Children. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985	Population
32	NCT01937325	The Alfred. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325	Population
33	NCT03956589	University Hospital A. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	Population
34	NCT03357562	University Hospital BMoHF. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	Intervention
35	NCT03565692	University Hospital BStFadLM. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	Population
36	NCT03512119	University Hospital SF. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	Population
37	NCT01951833	University Hospital St Luc BKL. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833	Population
38	NCT02135432	University of Alabama at Birmingham. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: TOPIC Trial for COPD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432	Population
39	NCT03256799	University of Alabama at Birmingham. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799	Population
40	NCT03256968	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968	Population
41	NCT03587961	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Personalized Theratyping Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT03251911	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911	Population
43	NCT03624101	University of Alabama at Birmingham. 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	Population
44	NCT03439865	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinuitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865	Population
45	NCT02997020	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBIN. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinuitis (EDSPD Protocol). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020	Population
46	NCT03085485	University of Alabama at Birmingham National Heart LaBINVPI. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485	Population
47	NCT02821130	University of British Columbia. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Orkambi Exercise Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	Population
48	NCT01784419	University of California SF. 2014 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419	Population
49	NCT02311140	University of Jena University of Innsbruck A. 2016 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140	Population
50	NCT00966602	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	Population
51	NCT01060566	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566	Population
52	NCT01018368	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368	Population
53	NCT01153542	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2010 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 on Desipramine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
54	NCT01208285	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2011 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285	Population
55	NCT01216046	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	Population
56	NCT01381289	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: VX-770 Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289	Population
57	NCT01768663	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 15. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	Population
58	NCT01888393	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2013 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	Population
59	NCT02015507	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	Population
60	NCT01899105	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	Population
61	NCT01910415	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2014 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	Population
62	NCT01685801	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801	Population
63	NCT01807923	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Aug 31. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT01225211	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2015 Okt 5. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	Population
65	NCT01807949	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2016 Sep 27. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	Population
66	NCT01931839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	Population
67	NCT01897233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Jun 20. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	Population
68	NCT03029455	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	Population
69	NCT02514473	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Okt 23. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	Population
70	NCT02875366	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	Population
71	NCT02390219	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	Population
72	NCT03486236	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT01531673	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	Population
74	NCT02070744	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	Population
75	NCT02392234	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	Population
76	NCT02347657	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	Population
77	NCT02516410	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	Population
78	NCT02508207	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	Population
79	NCT02722057	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco in Patients With Cystic Fibrosis Who Have an R117H-CFTR Mutation, Including Pediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057	Population
80	NCT02951182	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	NCT02971839	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839	Population
82	NCT02445053	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053	Population
83	NCT02730208	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	Population
84	NCT02823470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Sep 27. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	Population
85	NCT03150719	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	Population
86	NCT03061331	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	Population
87	NCT02544451	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	Population
88	NCT02953314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	Population
89	NCT02709109	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 5. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90	NCT02797132	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	Population
91	NCT03691779	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	Population
92	NCT03278314	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	Population
93	NCT02742519	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519	Population
94	NCT02565914	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	Population
95	NCT03625466	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 3. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	Population
96	NCT03460990	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	Population
97	NCT03633526	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	Population
98	NCT02412111	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	NCT02951195	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	Population
100	NCT03125395	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	Population
101	NCT03068312	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312	Population
102	NCT03559062	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	Population
103	NCT03601637	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Feb 4. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	Population
104	NCT03537651	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	Population
105	NCT03224351	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	Population
106	NCT03525548	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	Population
107	NCT03447249	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	Population
108	NCT03447262	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
109	NCT03227471	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	Population
110	NCT03277196	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196	Endpunkte
111	NCT03525444	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	Population
112	NCT03525574	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	Population
113	NCT03911713	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713	Population
114	NCT03912233	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	Population
115	NCT03768089	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	Population
116	NCT00909727	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727	Population
117	NCT00457821	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821	Population
118	NCT00909532	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	NCT01262352	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2013 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352	Population
120	NCT01161537	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537	Population
121	NCT01614470	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2014 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470	Population
122	NCT01614457	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457	Population
123	NCT01117012	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012	Population
124	NCT00953706	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2015 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706	Population
125	NCT01705145	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145	Population
126	NCT01863238	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238	Population
127	NCT01946412	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	NCT01707290	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290	Population
129	NCT02871778	Vertex Pharmaceuticals Incorporated Parion Sciences. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778	Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
130	2013-004595-35	Bayer AG. 2014 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	Population
131	2015-002677-38	Celtaxsys Inc.. 2016 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: 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... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	Intervention
132	2015-003292-30	Galapagos NV. 2016 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, open-label study of two doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the S1251N mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30	Intervention
133	2015-003291-77	Galapagos NV. 2016 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, open label study of multiple doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77	Population
134	2015-002192-23	Gilead Sciences I. 2016 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV ₁ in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	Population
135	2016-001785-29	St.Vincent's University Hospital. 2016 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29	Population
136	2016-001619-19	UMC Utrecht. 2017 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Genistein as an add-on treatment for CF?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19	Population

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

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
137	2016-001440-18	university medical center utrecht. 2018 Mai 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in cystic fibrosis patients and healthy controls. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18	Population
138	2014-000817-30	University Medical Centre Utrecht. 2014 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30	Population
139	2008-007479-26	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2009 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibr. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26	Population ^a
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
140	ACTRN12614000356662	Hospital Sydney Children's Hospitals Network. 2014 Apr 14. WHO ICTRP: The effect of ivacaftor (VX-770, registered in Australia as Kalydeco) on exocrine pancreatic function in patients 6 years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>			
-			
<p>a: Bei dieser Referenz handelt es sich um ein Duplikat von Referenz Nummer 116, das in der Duplikateliminierung zuvor nicht identifiziert wurde und an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen wird.</p> <p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</p>			

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 4-72 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 4-72 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-770-124

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die zu Behandlungsbeginn ein Alter von < 24 Monaten und eine Mutation im CFTR-Gen aufwiesen.</p> <p>Part A ist ausgelegt, um die Sicherheit und Pharmakokinetik multipler Ivacaftor-Gaben über 4 Tage zu untersuchen und die Dosierungen für Part B zu bestätigen (oder ggfs. anzupassen).</p> <p><u>Part A</u></p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die zu Behandlungsbeginn ein Alter von < 24 Monaten und eine CFTR-Gating-Mutation aufweisen. • Untersuchung der Pharmakokinetik von Ivacaftor und der Metaboliten Hydroxymethylivacaftor (M1) und Ivacaftorcarboxylat (M6) bei Patienten mit CF, die zu Behandlungsbeginn ein Alter von < 24 Monaten und eine CFTR-Gating-Mutation aufweisen. <p><u>Part B:</u></p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die zu Behandlungsbeginn ein Alter von < 24 Monaten und eine CFTR-Gating-Mutation aufweisen. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Pharmakokinetik von Ivacaftor und der Metaboliten M1 und M6 bei Patienten mit CF, die zu Behandlungsbeginn ein Alter von < 24 Monaten und eine CFTR-Gating-Mutation aufweisen. • Untersuchung der Pharmakodynamik von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die zu Behandlungsbeginn ein Alter von < 24 Monaten und eine CFTR-Gating-Mutation aufweisen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tertiäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die zu Behandlungsbeginn ein Alter von < 24 Monaten und eine CFTR-Gating-Mutation aufweisen. • Untersuchung der Akzeptanz/Annahme von Ivacaftor Granulat bei Patienten mit CF, die zu Behandlungsbeginn ein Alter von < 24 Monaten und eine CFTR-Gating-Mutation aufweisen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmige, 2-teilige (Part A und Part B) multizentrische open-label-Studie der Phase-III.</p> <p>Part A umfasste eine Screening-Periode (Tag -28 bis Tag -1), eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Tag 5) und eine Follow-Up-Periode (Follow-Up-Anruf 10 Tage nach Behandlungsende; augenärztliche Untersuchung (Ophthalmologic Examination; OE) innerhalb von 8 Wochen nach Behandlungsende).</p> <p>Part B umfasste eine Screening-Periode (Studientag -28 bis Studientag -1), eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 24) und einen Follow-Up-Besuch.</p> <p>Patienten, die in den Behandlungsarm der Extensionsstudie VX11-770-126 aufgenommen wurden oder eine Behandlung mit kommerziell erhältlichem Ivacaftor beginnen sind von dem Follow-Up Besuch ausgenommen.</p> <p>Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten wurden in Kohorte 1 des Parts A und Kohorte 5 des Parts B eingeschlossen, für die eine Interimsanalyse vorliegt. Jüngere Patienten werden nachfolgend in weiteren Kohorten absteigenden Alters aufgenommen.</p> <p>Part A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten (Interimsanalyse vorliegend) <p>Weitere laufende Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 2: Patienten im Alter von 6 bis < 12 Monaten • Kohorte 3: Patienten im Alter von 3 bis < 6 Monaten • Kohorte 4: Patienten im Alter von 0 bis < 3 Monaten <p>Part B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 5: Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten (Interimsanalyse vorliegend) <p>Weitere laufende Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 6: Patienten im Alter von 6 bis < 12 Monaten • Kohorte 7: Patienten im Alter von 0 bis < 6 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 (Studienprotokoll Version 2.0 vom 09.03.2017)</p> <p>Folgende wesentlichen Änderungen wurden für das Amendment durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer OE 24 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation in Part B für die Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, bevor die Rekrutierung von Teilnehmern für die Extensionsstudie begann. Der Abschnitt 8.1.3.1 wurde hinzugefügt, um die Beschreibung der OE in Part A und B zu inkludieren. • Spezifizierung dahingehend, dass der Einschluss der Patienten in Part B in die Kohorten 5, 6 und 7 sequentiell „auf Grundlage des Alters an Tag 1 von Part B“ erfolgt. Ebenso wurde spezifiziert, dass Patienten einer Kohorte aus Part A, die das Alter dieser Alterskohorte zu Tag 1 in Part B überschritten, mit der Erlaubnis des klinischen Monitors von Vertex in einer älteren Alterskohorte im Part B teilnehmen können. Andernfalls konnten Teilnehmer, die das Alter ihrer Alterskohorte überschritten, in die Extensionsstudie eingeschlossen werden. • Spezifizierung dahingehend, dass Abnormalitäten, die während der physiologischen Untersuchungen festgestellt wurden, in der medizinischen Historie oder als UE dokumentiert werden. • Ergänzung einer Interimsanalyse für die Daten zu Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Kohorte 1 des Part A sowie für die Kohorte 5 des Parts B. Die Analyse wird durchgeführt, sobald eine ausreichende Anzahl an Patienten der Kohorte 5 die Visite zu Woche 12 oder 24 abgeschlossen hat. • Spezifizierung der Dokumentation andauernder UE. • Hinzufügen des Einschlusskriterium 6, laut dem das Gewicht des Patienten beim Screening innerhalb von Gewichtsgrenzen liegen muss, die für die Arzneimitteldosen der Studie definiert wurden. Es wurde spezifiziert, dass die untere Gewichtsgrenze (25 mg Dosis) bei 4,5 kg und die obere Gewichtsgrenze (75 mg Dosis) bei 25 kg liegt. • Spezifizierung der OE während des Follow-Ups: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Teilnehmer aus Part A erhalten während des Follow-Ups eine OE. ○ Für Teilnehmer aus Part A, die die OE innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in den Part B erhalten, ist eine OE zum Screening nicht erforderlich. • Anpassung des Ausschlusskriterium 9, um Teilnehmer mit einem Hämoglobin-Wert von < 9,5 g/dL (zuvor < 10 g/dL) zum Screening für die Studie zu exkludieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierungen zu Spaltenlampenuntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Ausschlusskriterien 11 und 12 wurden in zwei separate Kriterien unterteilt, um zu spezifizieren, dass Patienten exkludiert werden, bei denen während der Screening-OE keine adäquate Spaltenlampenuntersuchung möglich ist. ○ Details der Spaltenlampenuntersuchung werden dokumentiert. ○ Es wurde spezifiziert, dass das Screening nach einer nicht adäquaten Spaltlampenuntersuchung auf bis zu 4 Wochen verlängert werden kann, um die Untersuchung zu wiederholen. • Für Part B wurde zu den Visiten in Woche 4 und 12 eine Bewertung mittels Elektrokardiogramm (EKG) hinzugefügt, um zusätzliche EKG-Daten zur Verfügung stellen zu können. Es wurde ergänzt, dass die niedrigsten Werte unter Behandlung und die geringsten Erhöhungen unter Behandlung von Baseline des QT/QTc Intervalls dargestellt werden. • Ergänzung weiterer Anweisungen für die Wiederholung von Screening-Untersuchungen, dem Rescreening-Prozess und der Verlängerung der Screening-Periode. • Ergänzung eines Telefonanrufs zu Tag 3 von Part B als zusätzliches Sicherheitsmonitoring. • Der Zeitpunkt der Blutabnahme zur Screening-Visite für die Tag 1 Laborauswertungen wurde für Part A und Part B von „innerhalb von 5 bis 7 Tagen“ auf „bis zu 9 Tage“ vor Tag 1 geändert. • Aktualisierungen zum Vorgehen bei der Erfassung des Lung Clearance Index (LCI): Änderung des Verweises von „LCI Assessment“ zu „Multiple-Breath-Washout (MBW)“, Hinzufügen einer Erfassung in Woche 12 und Klarstellung der Bedingungen zur Durchführung des MBW. • Aktualisierungen zur Durchführung des Lungenfunktionstests für Kinder (Infant Pulmonary Function Testing; IPFT): Klarstellung dahingehend, dass der IPFT durchgeführt wird sowie der Parameter und der Bedingungen um einen IPFT auszuführen. • Verdeutlichung des Ausschlusskriterium 4 dahingehend, dass Patienten ohne vorherige klinisch relevante Erhöhungen von Leberfunktionsparameter in die Studie eingeschlossen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung hinsichtlich Einschlusskriterium 2 dahingehend, dass Patienten keine Arzneimitteldosierung erhalten, wenn ihr CFTR-Genotyp nicht vor der ersten Verabreichung des Studienarzneimittels durch eines der folgenden Ereignisse bestätigt ist: a) vorausgegangenes Genotyp-Ergebnis und Bestätigung durch klinischen Monitor von Vertex b) ein Genotyp-Testergebnis beim Screening. • Ergänzung der Dokumentation von Erbrechen (Auftreten, Zeitpunkt) im Behandlungstagebuch des Patienten. <p>Ein Verwaltungsschreiben vom 05.05.2017 stellt weiterhin klar, dass die untere Gewichtsgrenze für die 25 mg Dosis so aktualisiert wurde, dass Patienten, die an Tag 1 5 bis <7 kg wiegen, alle 12 Stunden 25 mg Ivacaftor verabreicht bekommen würden.</p> <p>Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „SAP“:</p> <p>Amendment 01 (SAP Version 2.0 vom 08.09.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition des Auslösers für die Zwischenanalyse der Kohorte 1 und 5 und Hinzufügen von Anweisungen für weitere Zwischenanalysen. • Überarbeitung der Periode des Auftretens unter Behandlung für Part A, um mit dem Follow-Up-Telefongespräch zu enden, statt mit der OE. • Hinzufügung zusätzlicher Details bzgl. der Handhabung fehlender Werte für die Erfassung der Laborparameter, Bauchspeicheldrüsenfunktion, LCI und des IPFT. <p>Amendment 02 (SAP Version 2.1 vom 15.11.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Anleitung zur Exklusion von Ergebnissen zur Fäkalen Elastase-1 und immunreaktivem Trypsin und/oder Trypsinogen (IRT) außerhalb der berichtspflichtigen Analysebereiche. • Durchführung zusätzlicher Analysen zur Verschiebung der fäkalen Elastase-1 von < 50 auf $\geq 200 \mu\text{g/g}$. • IPFT wurde von keinem Patienten der Kohorte 5 durchgeführt, sodass hierzu keine Analyse im Zwischenbericht inkludiert wurde.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jungen oder Mädchen mit bestätigter Diagnose einer CF, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ein Schweißchlorid-Wert $\geq 60 \text{ mmol/l}$ mittels quantitativem Pilocarpin-Iontophorese Test <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 CF-verursachende Mutationen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Schweißchlorid-Test wurde durchgeführt, wenn der Schweißchlorid-Wert in der Krankenakte des Patienten nicht verfügbar war und der Wert für die Eignungsprüfung benötigt wurde. Für Patienten bei denen der Schweißchlorid-Wert dokumentiert war oder bei denen dieser für die Eignungsprüfung nicht notwendig war, war der Schweißchlorid-Test zum Screening optional.</p> <p>2. Der Patient muss mindestens eine der folgenden 9 CFTR-Mutationen auf mindestens einem Allel aufweisen: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P oder G1349D. In Regionen, wo Ivacaftor für die Anwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einer R117H-CFTR-Mutation zugelassen ist, können Patienten mit einer R117H-CFTR-Mutation eingeschlossen werden.</p> <p>Falls zuvor eine Genotypisierung durchgeführt und in der Krankenakte des Patienten vermerkt wurde, erfolgte die Eignungsprüfung des Patienten durch den klinischen Monitor von Vertex. Falls kein früheres Ergebnis bzgl. des Genotyps vorlag oder dieses nicht durch den klinischen Monitor genehmigt wurde, wurde der Patient auf den CFTR-Genotyp zum Zeitpunkt des Screenings getestet und die Ergebnisse vor der ersten Dosis Studienmedikation überprüft. Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, deren Genotyp-Test zum Screening jedoch nicht die Studieneignung bestätigte, erhielten keine Studienmedikation.</p> <p>3. Patienten die zu Tag 1 ein Alter von 0 bis < 24 Monaten aufweisen; Patienten, die Part A abgeschlossen haben und zu Tag 1 des Parts B \geq 24 Monate alt sind, können nicht für den Part B eingeschlossen werden.</p> <p>4. Ausschließlich für Kohorten 4 und 7, Schwangerschaftswoche \geq 38.</p> <p>5. Patienten, die beim Screening keine klinisch signifikanten Abnormalitäten bei Blutwerten, Serumchemie und Vitalfunktionen aufweisen, die die Studiauswertung aus Sicht des Prüfarztes beeinträchtigen könnten.</p> <p>6. Das Körpergewicht beim Screening muss innerhalb der Gewichtsgrenzen liegen, die für die Arzneimitteldosen der Studie definiert wurden.</p> <p>7. Die Person, die die Einverständniserklärung im Namen des Patienten unterzeichnet (d. h. Elternteil oder Erziehungsberechtigter), muss aus Sicht des Prüfarztes in der Lage sein, die Protokollvoraussetzungen, Beschränkungen und Anweisungen zu verstehen und sollte versichern können, dass der Patient diese befolgt und die Studie wie geplant komplett durchlaufen wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Ein Elternteil oder Erziehungsberechtigter muss die Einwilligungserklärung unterzeichnen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erkrankung oder Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnte oder bei der die Verabreichung des Studienmedikaments ein zusätzliches Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellt. 2. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbation oder Therapieveränderung (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1. 3. Nachweis von Mikroorganismen beim Screening, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>). 4. Abnormale Leberfunktion beim Screening oder klinisch relevant erhöhte Werte zu einem früheren Zeitpunkt (definiert als das ≥ 2-Fache der Obergrenze des Referenzbereichs (ULN) der Serum Aspartat-Transaminase (AST), der Serum Alanin-Transaminase (ALT) oder des Bilirubins [ausgeschlossen bei Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen]). 5. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation. 6. Jegliche „nicht-CF-bezogene“ klinisch bedeutsame Erkrankung innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1. „Erkrankung“ ist definiert als ein akutes (schwerwiegendes oder nicht-schwerwiegendes) Leiden (z. B. Gastroenteritis). 7. Anwendung mäßig starker oder starker Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1. 8. Teilnahme an einer klinischen Studie, bei der ein Prüfpräparat oder ein zugelassenes Arzneimittel verabreicht wurde, innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem welcher Zeitraum länger ist oder was durch die lokalen Anforderungen festgelegt wurde) vor Screening. 9. Hämoglobin-Wert $<9,5$ g/dL bei Screening. 10. Chronische Lebererkrankung im Stadium 3 oder höher. 11. Beim OE-Screening konnte keine adäquate Spaltenlampenuntersuchung durchgeführt werden. 12. Nachweis eines Katarakts oder einer Linsentrübung beim OE-Screening (ausgenommen angeborene und nicht progressive Formen [z. B. Suture Cataract]).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische und multinationale Studie:</p> <p>Kohorte 1 (Part A): 7 Zentren in Australien, UK und den USA</p> <p>Kohorte 5 (Part B): 13 Zentren in Australien, Kanada, UK und den USA</p> <p>Die Studie ist laufend für Patienten im Alter von < 12 Monaten (weitere Kohorten).</p> <p>Die Daten wurden von einem Data Monitoring Committee überwacht.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Ivacaftor-Arm (einziger Studienarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht zu Baseline zwischen 7 kg und weniger als 14 kg) alle 12 Stunden, oral als Granulat verabreicht • Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht zu Baseline zwischen 14 kg und weniger als 25 kg) alle 12 Stunden, oral als Granulat verabreicht <p>Jede Granulat-Dosis wurde mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung (wie im Studienhandbuch aufgeführt) gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.</p> <p>Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Baseline von 5 bis <7 kg erhalten Ivacaftor 25 mg alle 12 Stunden, oral als Granulat verabreicht. In den Kohorten 1 und 5 wurde diese Dosis bei keinem Patienten verabreicht.</p> <p>In Part A erfolgte die Gabe der Studienmedikation in den genannten Dosierungen an Tag 1 bis 3 sowie am Morgen von Tag 4 (insgesamt 7 Dosierungen). Nachdem die Dosierung aus Part A bestätigt wurde, erfolgte die Gabe der Studienmedikation in den genannten Dosierungen über 24 Wochen. Für Patienten, die an Part A teilnahmen kann die jeweilige Dosierung zu Beginn des Parts B von der Dosierung des Parts A, die basierend auf dem Körpergewicht von Tag 1 bestimmt wurde, abweichen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Part A</p> <p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit, erhoben anhand der UE, der klinischen Laborwerte (Serumchemie und Hämatologie), EKG, Vitalwerte und ophthalmologischen Untersuchungen. <p>Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierliche Erhebung von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Laborwerte: Während der Screeningphase oder an Tag 1, an Tag 5, beim Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für EKG: Während der Screeningphase, an Tag 5 und beim Early-Termination-Besuch.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungszeitpunkte für Vitalwerte: Während der Screeningphase, an Tag 1, Tag 5 und beim Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkt für ophthalmologische Untersuchungen: Während der Screeningphase und beim Follow-Up Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Ivacaftor und den Metaboliten M1 und M6 nach 4-tägiger Behandlung mit Ivacaftor. Erhebungszeitpunkte: Tag 4, Tag 5 und beim Early-Termination-Besuch. <p>Part B</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit, erhoben anhand der UE, der klinischen Laborwerte (Serumchemie und Hämatologie), EKG, Vitalwerte und ophthalmologischen Untersuchungen. <p>Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierliche Erhebung von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Serumchemie: Während der Screeningphase oder an Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Hämatologie: Während der Screeningphase oder an Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für EKG: Während der Screeningphase, Woche 4, Woche 12, Woche 24 und beim Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für Vitalwerte: Während der Screeningphase, an Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für ophthalmologische Untersuchungen: Während der Screeningphase, Woche 12, Woche 24 und beim Follow-Up Besuch der ophthalmologischen Untersuchung und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Ivacaftor und den Metaboliten M1 und M6. <p>Erhebungszeitpunkte: Woche 1, Woche 8, Woche 24 (optional für Patienten mit MBW)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß im Studienverlauf. <p>Erhebungszeitpunkte: Während der Screeningphase, an Tag 1, Woche 2, Woche 12, Woche 24</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tertiäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung im Studienverlauf für Körpergewicht, Körpergröße, LCI an qualifizierten Zentren, FEV_{0,5} sowie Forciertes Volumen in der mittleren Phase der Expiration (Forced Expiratory Flow, midexpiratory phase; FEF_{25%-75%}), forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity; FVC) und Funktionelle Residualkapazität (Functional Residual Capacity; FRC) an qualifizierten Zentren, fäkale Elastase-1, immunreaktives Trypsinogen, Darmentzündungsmarker, qualitative mikrobiologische Untersuchungen. <p>Erhebungszeitpunkte für Körpergewicht und Körpergröße: Während der Screeningphase, an Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24 und beim Follow-Up und/oder Early-Termination-Besuch.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für LCI, FEV_{0,5}, FEF_{25%-75%}, FVC und FRC: Tag 1, Woche 12, Woche 24</p> <p>Erhebungszeitpunkte für fäkale Elastase-1, immunreaktives Trypsinogen, Darmentzündungsmarker: Während der Screeningphase oder an Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für qualitative mikrobiologische Untersuchungen: Tag 1, Woche 12, Woche 24 und beim Early-Termination-Besuch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale Exazerbationen, CF-assoziierte Hospitalisierungen. <p>Erhebungszeitpunkte: Kontinuierliche Erhebung von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akzeptanz/Annahme von Ivacaftor-Granulat. <p>Erhebungszeitpunkt: Tag 1</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es war geplant, mindestens 20 Patienten in den Part A und mindestens 15 Patienten in den Part B der Studie aufzunehmen.</p> <p>Part A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 5 Patienten im Alter von 12 bis <24 Monaten • mindestens 5 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Monaten • mindestens 5 Patienten im Alter von 3 bis <6 Monaten • mindestens 5 Patienten im Alter von 0 bis <3 Monaten <p>Part B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 5 Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • mindestens 5 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Monaten • mindestens 5 Patienten im Alter von 0 bis < 6 Monaten <p>Die Zahlen basieren nicht auf statistischen Berechnungen, sondern auf Verfügbarkeitskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation sowie auf pharmakokinetischen Analyseergebnissen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen:</p> <p>Eine Interimsanalyse der Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde für die Kohorte 1 (Part A) und Kohorte 2 (Part B) durchgeführt, nachdem eine ausreichende Anzahl an Patienten in Kohorte 5 entweder die Visite der Woche 12 oder Woche 24 beendet hatten. Weitere Interimsanalysen können aus regulatorischen oder operativen Gründen stattfinden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, wodurch keine Randomisierung stattgefunden hat.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (siehe 8a).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (siehe 8a).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend (siehe 8a).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine Open-Label-Studie. Somit wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Part A Primärer Endpunkt: Sicherheit Deskriptive Analyse: Inzidenz UE; für stetige Merkmale (z. B. Laborwerte): absolute Werte, Änderungen/Shift zu Baseline, klinische Abnormalitäten; die Ergebnisse der OE (Inzidenz eines Katarakts oder Linsentrübungen) als kategoriale Variablen zusammengefasst.</p> <p>Primärer Endpunkt: Pharmakokinetik Pharmakokinetik (Ivacaftor, M1 und M6): deskriptive Analyse pro Zeitintervall (Anzahl, MW, SD)</p> <p>Part B Primärer Endpunkt: Sicherheit Deskriptive Analyse: Inzidenz UE; für stetige Merkmale (z. B. Laborwerte): absolute Werte, Änderungen/Shift zu Baseline, klinische Abnormalitäten; die Ergebnisse der OE (Inzidenz eines Katarakts oder Linsentrübungen) werden als kategoriale Variablen zusammengefasst</p> <p>Sekundäre und tertiäre Endpunkte: Pharmakokinetik (Ivacaftor, M1 und M6): deskriptive Analyse pro Zeitintervall (Anzahl, MW, SD) Veränderung von Baseline (Schweißchlorid, Körpergewicht, Körpergröße, Fäkale Elastase-1, LCI: deskriptive Kennzahlen der stetigen Variablen pro Visite und Dosis. Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen, Anzahl an Tagen pulmonaler Exazerbationen, Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation als kontinuierliche Variable deskriptiv zusammengefasst. Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen, Anzahl der Tage CF-bedingte Hospitalisierungen, Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung als kontinuierliche Variable deskriptiv zusammengefasst. Akzeptanz/Annahme von Ivacaftor-Granulat als kategoriale Variable erfasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Studie beinhaltet zwei Studienabschnitte mit zwei Strata (Part A) bzw. einem Stratum (Part B), definiert durch die unterschiedlichen Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die zwei Dosierungen des Parts A (50 mg und 75 mg) resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt pro Stratum (d. h. pro Dosis) sowie gepoolt für beide Dosis-Strata (d. h. für die Gesamtstudie).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Daten liegen aus der Interimsanalyse für Patienten im Alter von 12 bis <24 Monaten vor: Kohorte 1 (Part A) und Kohorte 5 (Part B). Part A: Ivacaftor 50/75 mg ^a q12 h, Kohorte 1 a) Randomisierung • Nicht zutreffend b) Erhalt der Intervention • 7 Probanden wurden eingeschlossen c) Analyse des primären Zielkriteriums • 7 Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen Part B: Ivacaftor 50 mg ^b q12 h, Kohorte 5 a) Randomisierung • Nicht zutreffend b) Erhalt der Intervention • 19 Probanden wurden eingeschlossen c) Analyse des primären Zielkriteriums • 19 Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen a: Die Ivacaftor Dosierung lag gemäß Gewichtsklasse für 5 Patienten bei 50 mg und 2 Patienten bei 75 mg. b: Die Ivacaftor Dosierung lag gemäß Gewichtsklasse für alle Patienten bei 50 mg.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 25.08.2016 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung für Part A unterschrieben) Ende der Interimsanalyse (Kohorten 1 und 5): 01.11.2017 (Letzter Patient der Kohorte 5 hat seine Visite in Woche 24 des Parts B absolviert) Ende der Studie: Die Studie ist noch laufend für Patienten im Alter von < 12 Monaten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010		

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

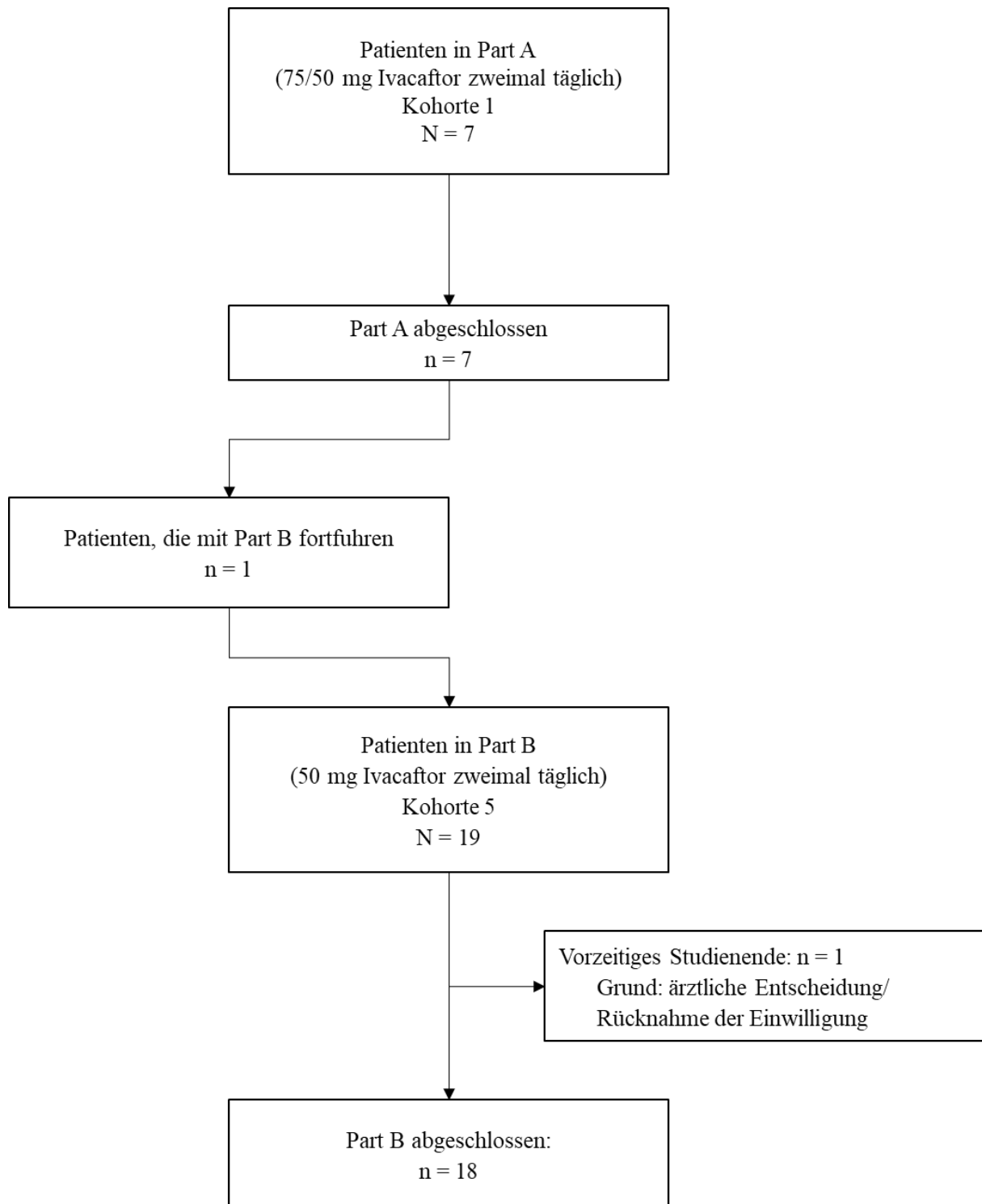


Abbildung 4-5: Flow-Chart der Studie VX15-770-124

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 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-770-124

Studie: VX15-770-124

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX15-770-124 [43]	A
Publikation der Studie VX15-770-124 [44]	B

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:

A, B

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:

A, B

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

A, B

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war die Studie nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A

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

ja nein

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

A, B

Zwar liegt für die Studie VX15-770-124 zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Interimsanalyse vor, jedoch war diese a priori definiert und berichtet für die Kohorten 1 und 5 die finalen Ergebnisse. Einzig die Analysen für die noch ausstehenden Kohorten 2-4 sowie 6-7 sind derzeit laufend.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

- **Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores über 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores über 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen**
- **Morbidität: pulmonale Exazerbationen**
- **Morbidität: CF-bedingte Hospitalisierung**
- **Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des IRT über 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) über 5 Tage bzw. 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A, B

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

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

ja nein

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

A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle über 14 Tage bzw. 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE über 14 Tage bzw. 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 14 Tage bzw. 24 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A, B

Nicht zutreffend, da einarmiges Studiendesign.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

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

ja nein

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

A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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:
