

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco[®])

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 H

Behandlung von Säuglingen mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder 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
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	71
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	76
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	80
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	82

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	83
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	83
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	83
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	83
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	84
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	84
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	86
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	86
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	86
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	86
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	87
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	88
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	88
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	90
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	90
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	93
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	96
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	97
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	98
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	99
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	109
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	109
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	111
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores – weitere Untersuchungen	115
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.6	Morbidität: CF-bedingte Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.8	Morbidität: Veränderung des IRT – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.9	Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) – weitere Untersuchungen.....	138

4.3.2.3.3.10	Morbidität: Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE – weitere Untersuchungen	147
4.3.2.3.3.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE – weitere Untersuchungen	148
4.3.2.3.3.13	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad – weitere Untersuchungen	151
4.3.2.3.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen.....	153
4.3.2.3.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.3.18	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	165
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	166
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	167
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	167
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	167
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	185
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	186
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	186
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	186
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	186
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	186
4.6	Referenzliste.....	189
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		198
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		202
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		204
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		205
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien.....		284
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		299

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht über Studienergebnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	27
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	35
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT.....	39
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht randomisierte Studien.....	42
Tabelle 4-6: Dargestellte Patientencharakteristika.....	51
Tabelle 4-7: Klassifizierung der Schwere der UE.....	58
Tabelle 4-8: Klassifizierung für den kausalen Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation.....	58
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	81
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	82
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	84
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	84
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	84
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	85
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	85
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	87
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	88
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	88
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-124, Part A) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-124, Part B) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-42: Vor- und Begleittherapien (VX15-770-124, Part B) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	110
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle“ – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle“ – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores“ – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores“ – weitere Untersuchungen	113
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des Körpergröße z-Scores“ – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergröße z-Scores“ – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße“ – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße“ – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Morbidity: Pulmonale Exazerbationen“ – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Morbidity: Pulmonale Exazerbationen“ (Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen) – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Morbidity: Pulmonale Exazerbationen“ (Anzahl der Tage mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr) – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidity: Pulmonale Exazerbationen“ (Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation) – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Morbidity: CF-bedingte Hospitalisierungen“ – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Morbidity: CF-bedingte Hospitalisierungen“ (Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen) – weitere Untersuchungen	126
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Morbidity: CF-bedingte Hospitalisierungen“ (Anzahl der Tage mit CF-bedingten Hospitalisierungen pro Jahr) – weitere Untersuchungen	126
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Morbidity: CF-bedingte Hospitalisierungen“ (Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung) – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1“ – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1“ – weitere Untersuchungen.....	130

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1“ (Responderanalyse) – weitere Untersuchungen	130
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des IRT“ – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des IRT“ – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)“ – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß“ – weitere Untersuchungen	144
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß“ – weitere Untersuchungen	145
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE“ – weitere Untersuchungen	147
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE“ – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE“ – weitere Untersuchungen	148
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE“ – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)“ – weitere Untersuchungen	150
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)“ – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad“ – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad“ – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen	153
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – weitere Untersuchungen	154
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen.....	156

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ (jegliche UE) – weitere Untersuchungen	157
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ (SUE) – weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ (schwere UE, Grad ≥ 3) – weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ (Unterteilung nach Schweregrad) – weitere Untersuchungen	160
Tabelle 4-87: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-88: Übersicht über Studienergebnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	177
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	185
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-770-124.....	285
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-770-124	300

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX11-770-110 für erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation (Anwendungsgebiet D)	24
Abbildung 4-2: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX08-770-103 für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A).....	25
Abbildung 4-3: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX08-770-102 für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren mit G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A)	25
Abbildung 4-4: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX12-770-111 für CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B).....	26
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)	69
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)	94
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung des Körpergewicht z-Scores – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	114
Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des Körpergröße z-Scores – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	117
Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße – Studie VX15-770-124, Part B, FAS.....	120
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten CF-bedingten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	124
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	128
Abbildung 4-14: Mittlerer Verlauf der fäkalen Elastase-1 – Studie VX15-770-124, Part B, FAS.....	132
Abbildung 4-15: Individuelle Verläufe der fäkalen Elastase-1 – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	133
Abbildung 4-16: Mittlerer Verlauf des IRT – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	136
Abbildung 4-17: Individuelle Verläufe des IRT – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	137
Abbildung 4-18: Mittlerer Verlauf der Lipase – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	140

Abbildung 4-19: Mittlerer Verlauf der Amylase – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	141
Abbildung 4-20: Individuelle Verläufe der Lipase – Studie VX15-770-124, Part B, FAS ...	142
Abbildung 4-21: Individuelle Verläufe der Amylase – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	143
Abbildung 4-22: Mittlerer Verlauf der Chlorid-Konzentration im Schweiß – Studie VX15-770-124, Part B, FAS	146
Abbildung 4-23: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX11-770-110 für erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation (Anwendungsgebiet D)	174
Abbildung 4-24: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX08-770-103 für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit G551D- Mutation (Anwendungsgebiet A).....	175
Abbildung 4-25: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX08-770-102 für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren mit G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A)	175
Abbildung 4-26: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX12-770-111 für CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B).....	176
Abbildung 4-27: Flow-Chart der Studie VX15-770-124 (Kohorte 3 und Kohorte 7)	298

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
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)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
i.v.	Intravenös
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPFT	Infant Pulmonary Function Testing

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
ITT	Intention to treat
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
MBW	Multiple-Breath-Washout
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
OE	Ophthalmologic Examination
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
q12h	Zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
qd	Einmal am Tag
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
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 im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet H von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung dar. Es umfasst Säuglinge mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Mutation oder 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 relevante Evidenz zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung zum Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL). Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers (sog. Anwendungsgebiet H).

Ziel dieser Nutzenbewertung ist es, den Zusatznutzen von Ivacaftor zur Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu bewerten. Die Bewertung erfolgt auf Basis der maßgeblichen Studien im Anwendungsgebiet unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den Studien operationalisiert wurden.

Die hierfür herangezogene Studie ist die einarmige Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL); für diese Indikation liegt keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor. Die Studie VX15-770-124 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für das vorliegende Anwendungsgebiet H von Ivacaftor, bei der es der EMA insbesondere darum ging, die Sicherheit für diese Patientenpopulation – Säuglinge im Alter ab 4 bis <6 Monaten – bei angenommener Wirksamkeit zu überprüfen [2].

Patientenpopulation

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

Ivacaftor (Kalydeco[®]) als Granulat wird angewendet zur:

- Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Anwendung von Ivacaftor in Form von Granulat in einer Dosis von 25 mg oral alle 12 Stunden (50 mg Tagesgesamtdosis). Das Granulat wird gemäß Fachinformation mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.

Als Vergleichstherapie wird BSC berücksichtigt. Bislang bestehen keine weiteren Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF bei Säuglingen mit CF ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation oder eine der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen, ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [3, 4], Tezacaftor/Ivacaftor [5] und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [6] drei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen.

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen im Sinne einer 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. Aus diesem Grund und aufgrund der Tatsache, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in ähnlichen Fallkonstellationen im Anwendungsgebiet der CF ebenfalls BSC als zVT festgelegt hat, wird auch im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

Endpunkte

Folgende Endpunkte, die in der maßgeblichen Zulassungsstudie VX15-770-124 erhoben wurden, werden für die Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Mortalität

- Anzahl Todesfälle

Morbidität

- Veränderung des Körpergewicht z-Scores
- Veränderung des Körpergröße z-Scores
- Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße
- Pulmonale Exazerbationen (Anzahl betreffender Patienten, Ereignisrate, Anzahl der Tage mit Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis)
- CF-bedingte Hospitalisierungen (Anzahl betreffender Patienten, Ereignisrate, Anzahl der Tage mit Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis)
- Veränderung der fäkalen Elastase-1
- Veränderung des immunreaktiven Trypsinogens (IRT)
- Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)
- Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß

Sicherheit/Verträglichkeit

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad
- Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)

Studientypen

Es werden die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen (Part A und Part B), multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL) dargestellt. Die Behandlungsdauer von Part A belief sich auf 4 Tage, die von Part B auf 24 Wochen. Die Studie VX15-770-124 umfasst insgesamt sieben Kohorten verschiedener Altersgruppen, wobei die Kohorten 3 und 7 als einzige Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten umfassen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Studie VX15-770-124 ist noch laufend. Für die Kohorten 3 und 7 liegen jedoch bereits finale Ergebnisse vor; diese bildeten auch die Grundlage für die Zulassungserweiterung im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche (in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Clinical Trials [Cochrane]) sowie eine Suche in den einschlägigen Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU-Clinical Trials Register [EU-CTR] und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [ICTRP]) durchgeführt, um Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor zu identifizieren. Für Studien, die bereits anderweitig identifiziert worden waren, wurde zusätzlich auch im Clinical Data Suchportal der EMA, im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen mit Ergebnisberichten gesucht. Darüber hinaus wurden alle von Vertex im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien einbezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Berücksichtigung identifizierter Studien wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Säuglinge mit CF ohne eine R117H-Mutation oder ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen oder Säuglinge mit CF mit einer der in E1 genannten Mutationen, die jünger als 4 Monate oder älter als 6 Monate sind und/oder weniger als 5 kg wiegen oder Säuglinge ohne CF	1

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Intervention	Ivacaftor-Granulat 25 mg alle 12 Stunden, gemäß Fachinformation	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 ^a	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>				

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der dargestellten Studie und ihrer Endpunkte erfolgt für die eingeschlossene einarmige, nicht randomisierte Studie VX15-770-124 soweit zutreffend anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F. Darüber hinaus wird die Studie nach den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und der Patientenfluss anhand eines Flow-Charts abgebildet (Anhang 4-E).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt für dichotome Endpunkte anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit Ereignissen. Für kontinuierliche Endpunkte wird die mittlere (deskriptive) Veränderung (inklusive Standardabweichung [SD]) zwischen Studienbeginn und -ende berichtet, wobei ergänzend Verlaufskurven dargestellt werden. Time to Event-Endpunkte werden mittels des Anteils ereignisfreier Patienten pro Zeitintervall beschrieben. Zudem werden Kaplan-Meier-Kurven abgebildet.

Von Subgruppenanalysen wird aufgrund des einarmigen Designs sowie der geringen Stichprobengröße (jeweils 6 Patienten in Part A und B der Studie) abgesehen. Da nur eine relevante Studie vorliegt, erfolgt außerdem keine Evidenzsynthese mittels Meta-Analyse.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der einarmigen Zulassungsstudie VX15-770-124 eingeschätzt. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Die Studie bildete für das Zulassungsverfahren der EMA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [2].

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten mit einer entsprechenden Mutation

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird ferner die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert, die auf einem direkten Vergleich von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC beruhen. Bei diesen älteren Patienten handelt es sich um CF-Patienten mit einer R117H-Mutation (Anwendungsgebiet D), um CF-Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation (Anwendungsgebiet A) und um CF-Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B). Die Ergebnisse zu diesen Populationen wurden bereits separat in den Modulen 4D, 4A bzw. 4B dargestellt [7-9] und vom G-BA bewertet. Der Therapie mit Ivacaftor wurde für diese Patientenpopulationen ein Zusatznutzen attestiert, der vor Kurzem nochmals bestätigt wurde [10-12].

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 [13] 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 [14].

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz von Patienten mit CF mit den gleichen Mutationen (R117H-Mutation oder bestimmten Gating-Mutationen), aber unterschiedlichen Altersklassen: Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten (Anwendungsgebiet H) und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren (Anwendungsgebiet D) bzw. Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B) [7-9].

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

- Der Wirkmechanismus muss identisch sein.

- Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
- Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit der Zusatznutzen für die Populationen im vorliegenden Anwendungsgebiet H mithilfe eines Evidenztransfers eingeschätzt werden kann.

Bei dieser Diskussion werden Ergebnisse bereits bewerteter Anwendungsgebiete genannt:

- *Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (Anwendungsgebiet D)*
- *Patienten mit CF ab 6 bis <12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet F),*
- *Patienten mit CF ab 12 bis <24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549 (Anwendungsgebiet E),*
- *Patienten mit CF ab 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549 (Anwendungsgebiet C),*
- *Patienten mit CF ab 6 Jahren, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen (Anwendungsgebiet A)*
- *Patienten mit CF ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B)*

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

Die Säuglinge der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes H haben die gleichen krankheitsverursachenden Mutationen im CFTR-Gen (R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R), wie die verschiedenen Populationen in den Anwendungsgebieten der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation sowie der CF-Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten (Anwendungsgebiet H) und Patienten ab einem Alter von 18 bzw. 6 Jahren (Anwendungsgebiete D, A und B, [7-9]).

Die sowohl der Klasse IV als auch mittlerweile der Klasse III zuzuordnende R117H-Mutation [15] sowie die genannten Gating-Mutationen (Klasse III) führen auf molekularer Ebene zu

einer gestörten Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals. Klinisch zeigt sich das in einer verringerten Leitfähigkeit (bei Klasse IV) bzw. Offenwahrscheinlichkeit (bei Klasse III) der Kanalproteine sowie einem gestörten Transport der Chloridionen [15, 16]. 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 [17-19] über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert.

Im Rahmen des pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körporgewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor sowie die optimale Darreichungsform gefunden [2]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im zu bewertenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie in den Anwendungsgebieten D (erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation), A und B (CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit G551D-Mutation bzw. mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) 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 Mutationen vergleichbar

Die CF ist eine genetisch bedingte, multisystemische, chronisch progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen und Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp [20]. Die Säuglinge der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen wie die Populationen in den verschiedenen Anwendungsgebieten der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation sowie der Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters.

Innerhalb dieser Populationen mit mindestens einer R117H- bzw. Gating-Mutation auf einem Allel ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein können und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können.

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter [21, 22]. Bei den Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet H ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten der Anwendungsgebiete der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation sowie der Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren (Anwendungsgebiete D, A und B) [7-9]. Organstörungen sind noch nicht so stark ausgeprägt, aber definitiv vorhanden und sie werden aber im weiteren Verlauf ebenso irreversibel. In frühen

Stadien werden pulmonale Exazerbationen (die schwere Einschränkungen des Gesundheitszustandes bedeuten) seltener beobachtet und Lungenfunktionseinbußen sind mit herkömmlicher Spirometrie kaum sicher zu erfassen [21, 22].

Auch wenn die Erkrankung bei Patienten mit einer R117H-Mutation, bei der die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben ist, im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen und Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint und dadurch die Illusion einer milderen Erkrankung erweckt wird [23], lassen sich bereits bei Diagnose im Kindesalter CF-typische Symptome und Organschäden wie erhöhte Chloridwerte im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion, ein schlechterer Ernährungsstatus, eine Pankreasinsuffizienz und eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* feststellen [24]. Mit zunehmendem Alter der Patienten mit einer R117H-Mutation ist eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels forciertem Einsekundenvolumen [FEV₁]) [25-27] bis hin zu ähnlich dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion, wie bei Patienten, die für die schwerwiegende F508del-Mutation homozygot sind, zu verzeichnen. Obwohl die meisten Patienten mit einer R117H-Mutation zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, besitzen diese jedoch ein erhöhtes Risiko, eine Pankreasinsuffizienz sowie außerdem eine Infertilität im weiteren Verlauf zu entwickeln [23]. Auch erfahren Patienten mit einer R117H-Mutation eine erhebliche Krankheitslast [28]. Vor allem im jungen Erwachsenenalter wird diese wahrgenommen durch den für die Erkrankung typischen Lungenfunktionsverlust und einen damit einhergehenden Lebensqualitätsverlust, sowie aufgrund der zunehmenden Belastung durch pulmonale Exazerbationen und der multisystemischen Manifestationen der CF [28].

Bei Säuglingen mit Gating-Mutationen (wie im vorliegenden Anwendungsgebiet H) sind trotz schwierig zu erfassender Lungenfunktionseinbußen bereits deutliche Symptome und Manifestationen der CF zu erkennen. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf, insbesondere sind dies gastrointestinale Symptome wie Obstipation und Obstruktion bis hin zum Mekoniumileus [29]. Pankreatische Umbauvorgänge und Pankreasinsuffizienz treten ebenfalls frühzeitig, oft bereits intrauterin, auf. Bis zu 90% der Neugeborenen mit Gating-Mutationen 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 [31, 32]. Darüber hinaus sind strukturelle Lungenveränderungen und -schäden, eine eingeschränkte Lungenfunktion [33] und Lebererkrankungen [34] bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. In der Regel zeigen sich bereits in einem sehr jungen Alter Manifestationen und die Erkrankung wird früh diagnostiziert [23, 24]. Patienten mit der häufigsten Gating-Mutation G551D sind pankreasinsuffizient und zeigen sehr hohe Schweißchlorid-Werte von über 100 mmol/l sowie bereits einen manifesten Lungenfunktionsverlust [24]. Bei 59% der Patienten der Kohorte fand sich zudem eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Eine weitere Analyse zeigte bei Patienten mit Mutationsklassen I-III eine jährliche Verschlechterung der Lungenfunktion (gemessen anhand des Anteils des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent [FEV_{1%}]) von 1,59 Prozentpunkten [35].

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 [36-39]. Den womöglich „stillen Jahren“ der CF kommt dadurch besondere Bedeutung zu [40]. Lebensverkürzende Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere an Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [21, 22, 41]. Daraus ergeben sich Leitlinienempfehlungen zum frühen Therapiebeginn bei CF mit CFTR-Modulatoren [41, 42]. So empfiehlt auch die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Behandlung mit Ivacaftor bereits bei Kleinkindern ab 12 Monaten mit Gating-Mutationen [43]. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung hält der G-BA für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF fest, dass „das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist [...]“ [36]. Für Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist eine frühzeitige, kausale Therapie mittels CFTR-Modulatoren laut G-BA ebenso angezeigt [44]. Auch sprechen sich klinische Experten im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor ab 6 Monaten für einen frühestmöglichen Beginn der kausalen Therapie möglichst bereits zu einem noch früheren Zeitpunkt aus [38].

Ein möglichst früher Therapiebeginn setzt eine möglichst frühe Diagnose der CF voraus. In diesem Zusammenhang ist die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland seit dem 01. September 2016 hervorzuheben [45]. 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 mit sich bringen. Damit kann eine Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über einen langen Zeitraum erzielt werden.

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 permanent eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik und weniger CF-Komplikationen aufweisen und sogar einen Überlebensvorteil erreichen [46-50].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der ist aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben. Der Krankheitsverlauf an sich ist jedoch bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation vergleichbar und das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist damit erfüllt. Daher ist für Patienten mit CF ein frühestmöglicher kausaler Behandlungsbeginn mit Ivacaftor anzustreben, um einen größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten zu erzielen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor sind bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation zwischen unterschiedlichen Altersgruppen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor bei Säuglingen mit CF im Alter von 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation bzw. 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. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor bei Patienten mit CF ab einem Alter von 18 Jahren mit einer R117H-Mutation wurden vom G-BA bereits bewertet und mit einem Zusatznutzen beschieden [51]. Grundlage waren die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie VX11-770-110 sowie die zugehörige Rollover-Studie VX12-770-112 [9]. Zur Übersicht findet sich die Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte durch den G-BA in der nachfolgenden Abbildung 4-1 [12].

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Atmungssystems-Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in der Gefühlslage und in der Vitalität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-1: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX11-770-110 für erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation (Anwendungsgebiet D)

Quelle: [12]

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor bei Patienten mit CF ab einem Alter von 6 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden anhand der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 bzw. VX12-770-111 für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren der bereits bewerteten Dossiers dargestellt [7, 8]. Diesen beiden Populationen hatte der G-BA einen Zusatznutzen beschieden (nicht quantifizierbar bzw. beträchtlich). Zur Übersicht findet sich die Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte durch den G-BA nachfolgend in Abbildung 4-2 bis Abbildung 4-4.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil im BMI z-Score, sowie Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten ab 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten ab 12 Jahren
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-2: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX08-770-103 für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A)

Quelle: [52]

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Atmungssystems-Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im körperlichen Wohlbefinden, sowie in der Vitalität und in der subjektiven Gesundheitseinschätzung bei Patienten mit FEV ₁ < 70 % zu Studienbeginn
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-3: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX08-770-102 für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren mit G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A)

Quelle: [52]

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Morbidität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar, unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-4: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX12-770-111 für CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B)

Quelle: [53]

In Tabelle 4-2 findet sich eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der Säuglinge in Studie VX15-770-124. Im Folgenden werden diese Ergebnisse mit den relevanten Ergebnissen für ältere Populationen verglichen.

Tabelle 4-2: Übersicht über Studienergebnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6) ^a / Part B (N=6)
MORTALITÄT^b		
Anzahl der Todesfälle		
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
MORBIDITÄT^c		
Veränderung des Körpergewicht z-Scores		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,82 ± 0,54
Veränderung des Körpergröße z-Scores		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,56 ± 0,86
Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,68 ± 1,12
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen		
Part B	Anzahl Patienten (%)	2 (33,3)
Anzahl der Tage mit pulmonalen Exazerbationen (pro Jahr)		
Part B	MW ± SD	9,4 ± 14,8
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation		
Part B	Anteil Patienten ohne Ereignis (Kaplan-Meier-Schätzer) [95%-KI]	2 Wochen 1,000 [-; -] 4 Wochen 1,000 [-; -] 8 Wochen 1,000 [-; -] 12 Wochen 0,667 [0,195; 0,904] 18 Wochen 0,667 [0,195; 0,904] 24 Wochen 0,667 [0,195; 0,904]
CF-bedingte Hospitalisierungen		
Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen		
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Anzahl der Tage mit CF-bedingten Hospitalisierungen (pro Jahr)		
Part B	MW ± SD	0,7 ± 1,8
Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung		
Part B	Anteil Patienten ohne Ereignis (Kaplan-Meier-Schätzer) [95%-KI]	2 Wochen 1,000 [-; -] 4 Wochen 0,833 [0,273; 0,975] 8 Wochen 0,833 [0,273; 0,975] 12 Wochen 0,833 [0,273; 0,975] 18 Wochen 0,833 [0,273; 0,975] 24 Wochen 0,833 [0,273; 0,975]

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6)^a/ Part B (N=6)
Veränderung der fäkalen Elastase-1		
Veränderung der fäkalen Elastase-1 [µg/g]		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^d	181,0 ± 122,9
Responderanalyse der fäkalen Elastase-1		
Part B	Werte zu Woche 24, n (%)	<50 µg/g 0 (0,0) 50 bis 200 µg/g 0 (0,0) >200 µg/g 4 (66,7) unbekannt 2 (33,3)
Veränderung des IRT [ng/ml]		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^d	-593,8 ± 402,5
Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)		
Lipase [U/l]		
Part A ^a	Mittlere Veränderung ± SD	-139,83 ± 76,71
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	-258,67 ± 158,41
Amylase [U/l]		
Part A	Mittlere Veränderung ± SD	-1,2 ± 11,0
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	-10,3 ± 37,2
Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß [mmol/l]		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^e	-50,0 ± 17,3

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6) ^a / Part B (N=6)
SICHERHEIT/VERTRÄGLICHKEIT^b		
Anzahl der Patienten mit UE		
Part A	Anzahl Patienten (%)	3 (50,0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	6 (100,0)
Anzahl der Patienten mit SUE		
Part A	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)		
Part A	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad^f		
Part A		
Mild	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Moderat	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Schwer	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Lebensbedrohlich	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B		
Mild	Anzahl Patienten (%)	4 (66,7)
Moderat	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Schwer	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Lebensbedrohlich	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren		
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT		
Keine Abweichungen vom bekannten Sicherheitsprofil (siehe Details in Abschnitt 4.3.2.3.3.17)		
a: Für Part A sind die gepoolten Ergebnisse beider Dosisgruppen dargestellt.		
b: Bezugszeitraum UE/Todesfälle (Baseline bis Ende des Follow-Up): Part A ~14 Tage/Part B ~28 Wochen		
c: Bezugszeitraum Morbiditätsendpunkte (Baseline bis Ende der Behandlungsphase): Part A ~5 Tage/Part B ~24 Wochen		
d: N=4 (2 Patienten aufgrund fehlender Werte zu Baseline/Woche 24 nicht in der Analyse des Parameters)		
e: N=3 (3 Patienten aufgrund fehlender Werte zu Baseline/Woche 24 nicht in der Analyse des Parameters)		
f: Auswertung nach maximalem Schweregrad pro Patient		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mortalität

Bei den Säuglingen der Studie VX15-770-124 und auch bei den erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation in der Studie VX11-770-110 oder der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 oder bei den älteren Kindern mit Gating-Mutationen in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 bzw. VX12-770-111 gab es keine Todesfälle.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen/CF-bedingte Hospitalisierungen

In Hinblick auf pulmonale Exazerbationen trat bei 33,3% aller Säuglinge in Studie VX15-770-124 eine Exazerbation auf. Eine CF-bedingte Hospitalisierung trat während der 24 Wochen Behandlung in der Studie bei 1 Patienten (16,7% aller Säuglinge) auf.

Für die erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation ergab sich bei den pulmonalen Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Placebo-Arm. Es konnten jedoch bei Hospitalisierungen und i.v. Antibiotikabehandlungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen jeweils numerische Vorteile für Ivacaftor hinsichtlich der Anzahl betroffener Patienten und der entsprechenden Ereignisrate beobachtet werden. Allgemein zeigen die Ergebnisse der Erwachsenen einen sehr viel höheren Anteil an Patienten mit pulmonalen Exazerbationen, da die Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit zunehmendem Alter bei CF-Patienten kontinuierlich ansteigt [54-57].

Für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren zeigte sich eine substanzielle und dauerhafte Verbesserung von pulmonalen und extrapulmonalen Parametern u. a. in einer Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen [7, 8]. Zudem war bei Säuglingen und Kleinkindern in den Kohorten im Alter ab 6 Monaten bzw. ab 12 Monaten bereits ein höherer Anteil an Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation als bei Säuglingen ab 4 Monaten zu verzeichnen (63,3% bzw. 42% in den Anwendungsgebieten F und E, [58, 59]), was auf das Kontinuum des Krankheitsverlaufs hindeutet.

Diese Ergebnisse und das Auftreten der frühen Exazerbationen bei den Säuglingen unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen Intervention im Säuglingsalter, um eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion sowie eine Lebensverkürzung zu vermeiden. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann in dieser Hinsicht das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“, das auch der G-BA als bedeutend einstuft, erreicht werden [60, 61].

Veränderung der z-Scores von Körpergewicht, Körpergröße sowie des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße

In Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße zeigte sich in der Studie VX15-770-124 anhand der z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße und der z-Scores für Körpergröße und Körpergewicht eine numerische Verbesserung nach 24 Wochen und Werte oberhalb des 50. Perzentils der Referenzpopulation. Dies spricht insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie und entspricht den Empfehlungen der

S3-Leitlinie für Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren, dass hinsichtlich des Ernährungszustandes das Längen-Soll-Gewicht das 50. Perzentil nicht unterschreiten sollte [62]. 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.

Die erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation zeigten unter Ivacaftor keine relevante Veränderung im Body Mass Index (BMI), wobei diesbezüglich auch kein Unterschied zum Placebo-Arm bestand. Die z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße sind Parameter, die bei Kindern hilfreich sind, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen.

Für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren lassen sich vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse wie für Säuglinge mit CF des zu bewertenden Anwendungsgebietes finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts [7, 8].

Diese Besserung der CF bzw. das Verhindern der Verschlechterung stellt ein wichtiges Therapieziel dar.

Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß

Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt, und zeigt, dass Ivacaftor kausal wirkt. Der Parameter ist als Biomarker der CFTR-Funktion anerkannt und korreliert mit dem klinischen Phänotyp [63]. Auch die EMA bestätigte in Zulassungsverfahren zu Ivacaftor diesen Parameter und begründete den klinischen Nutzen vor allem aufgrund der Verbesserung dieses Parameters in der Altersgruppe der Kinder [64]. Hervorzuheben ist die in der Studie VX15-770-124 gezeigte Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß bei den Säuglingen (mittlere Verminderung um 50,0 mmol/l), die bereits nach 2 Wochen Behandlung zu beobachten war und über die 24 Wochen Beobachtungsphase stabil blieb.

Auch bei den erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation wurde unter Ivacaftor eine entsprechend deutliche Senkung der Schweißchlorid-Konzentration in der ähnlichen Größenordnung nachgewiesen, die statistisch signifikant einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht [9].

Für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren wurde ebenso eine deutliche Verminderung dieses Parameters im Mittel in der gleichen Größenordnung wie für Säuglinge mit CF des zu bewertenden Anwendungsgebietes H erreicht. Auch bei jüngeren Kindern mit CF im Alter von 6 bis <12 Monaten (Anwendungsgebiet F, [59]) bzw. im Alter von 12 bis <24 Monaten (Anwendungsgebiet E, [58]) sowie im Alter von 2 bis <6 Jahren (Anwendungsgebiet C, [65]) konnte jeweils eine signifikante Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß nachgewiesen werden.

Die rapide und nachhaltige Senkung der Werte dieses Surrogatparameters über die verschiedenen Altersstufen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den

unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation und CF-Patienten mit Gating-Mutationen ab 4 Monaten (Anwendungsgebiete A, B, C, D, E, F und H). Durch die frühe Intervention können Verbesserungen in der Chlorid-Konzentration im Schweiß erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen.

Veränderung der fäkalen Elastase-1

Die bei allen Säuglingen im Laufe der Studie erreichte Pankreassuffizienz und der deutliche Anstieg der fäkalen Elastase-1 um 181,0 µg/g im Mittel weisen besonders eindrücklich auf eine Restitution bzw. den Erhalt der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet H ansonsten bisher als irreversibel galt (u. a. deswegen wurde dieser Parameter für die Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren in den Anwendungsgebieten A und B nicht erhoben). Auf eine Reduktion von Pankreasgeweschäden unter der Therapie mit Ivacaftor lässt darüber hinaus die deutliche Verbesserung der IRT-Messwerte um -593,8 ng/ml im Mittel schließen.

Die meisten Patienten mit der R117H-Mutation weisen zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion auf, sie besitzen jedoch ein erhöhtes Risiko, eine Pankreasinsuffizienz im weiteren Verlauf der Erkrankung zu entwickeln [23]. Daher ist ein frühes Eingreifen zur Verhinderung der Pankreasinsuffizienz sinnvoll.

Auch in den Patientenpopulationen der Kinder mit Gating-Mutationen im Alter von 6 bis <12 Monaten bzw. im Alter von 12 bis <24 Monaten sowie von 2 bis <6 Jahren (Anwendungsgebiete F, E bzw. C, [58, 59, 65]) konnten unter Behandlung mit Ivacaftor innerhalb von einarmigen bzw. nicht-randomisierten Studien hinsichtlich dieser Parameter deutliche Verbesserungen erzielt werden. Damit kann aus den Ergebnissen der nicht vergleichenden Zulassungsstudie VX15-770-124 konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor – bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete (F, E bzw. C, [58, 59, 65]) – eindeutig vorhanden ist. Üblicherweise kehrt aufgrund des progressiven Charakters der CF bereits verlorene Pankreasfunktion nicht wieder. Somit sprechen die Ergebnisse für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch diesen im Krankheitsverlauf frühzeitigen Einsatz, was hinsichtlich der Langzeitperspektive für die Patienten ein ganz entscheidendes Ergebnis ist.

Sicherheit/Verträglichkeit

Es traten in der Studie VX15-770-124 keine UE auf, die mit der Studienmedikation assoziiert waren. In Bezug auf die Inzidenz und das Muster der häufigsten UE in der Studie VX15-770-124 zeigten sich keine auffälligen Abweichungen zu den Anwendungsgebieten der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation oder der CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit Gating-Mutationen, sodass für Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet H von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann.

Zusammenfassend wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität (pulmonale Exazerbationen, Körpergewicht und Körpergröße, Chlorid-Konzentration im Schweiß sowie Pankreasfunktion) und Sicherheit/Verträglichkeit für Säuglinge hinreichend ähnliche

Ergebnisse wie für Erwachsene (Anwendungsgebiet D) bzw. Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten (Anwendungsgebiete A, B für Kinder ab 6 Jahren, bzw. C, E und F für Säuglinge und Kleinkinder ab 2 Jahren bzw. 12 oder 6 Monaten) mit gleichen Mutationen beobachtet. Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung von CF-Patienten mit R117H-Mutation bzw. mit Gating-Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 4 Monaten, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine verlängerte Lebensdauer der Patienten erwartet werden.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten auf die jüngeren Patienten übertragen und in ihrer Beurteilung berücksichtigt [2, 66]. Auch die Ergebnisse in den Anwendungsgebieten G mit CF-Patienten ab 6 Monaten [67] bzw. C, E und F mit CF-Patienten ab 2 Jahren bzw. 12 oder 6 Monaten stützen diesen Evidenztransfer [58, 59, 65].

Fazit zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau sind die Kriterien 1 bis 3 des Konzepts der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in den Anwendungsgebieten H (jüngere Patienten) und D, A, B (ältere Patienten) erfüllt. Die Ergebnisse der Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten und Patienten ab einem Alter von 18 bzw. 6 Jahren zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor [7-9]. Somit kann die Evidenz der älteren Populationen auf die Populationen im vorliegenden Dossier übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die CF ist eine progressive Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation von Krankheitslast, deren Geschwindigkeit von der zugrundeliegenden Mutation bestimmt ist.

Bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen von Ivacaftor und einem anderen CFTR-Modulator auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass in unterschiedlichen Altersgruppen eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung sowie eine vergleichbare Pathophysiologie bestehen. Darüber hinaus stellte der G-BA auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen fest, dass ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegen. Die Funktionsweise ist aus Sicht des G-BA unabhängig vom Alter [68]: „Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.“ In Anbetracht der Tatsache, dass auch die festgelegte zVT für die verschiedenen Altersstufen identisch war (BSC), sah der G-BA die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als erfüllt an und bestätigte auf dieser Basis das Vorliegen eines Zusatznutzens (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) [44, 68-70]. Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, wählt der Hersteller auch hier diesen Ansatz und leitet ihn entsprechend her. Für das vorliegende Anwendungsgebiet CF-Patienten im Alter ab 4 bis <6 Monaten haben zudem klinische Experten bereits im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten den

Evidenztransfer empfohlen, da „man [...] bei noch jüngeren Kindern bei früherem Therapiestart möglicherweise sogar von einem größeren Effekt ausgehen [kann], da die Umbauvorgänge in der Bauchspeicheldrüse noch weniger fortgeschritten sind und man dadurch möglicherweise noch das Potenzial hat, mehr gesundes Bauchspeicheldrüsengewebe zu erhalten“ [38].

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an [36, 60, 61]. Auch empfohlen klinische Experten in verschiedenen Anhebungsverfahren zu CFTR-Modulatoren einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-480, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) [37, 38, 60, 61]. Im Anhebungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten sprachen sie sich für einen frühestmöglichen Beginn der kausalen Therapie möglichst bereits vor einem Alter von 6 Monaten aus [38]. Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF. Für die Therapie mit Ivacaftor (bzw. anderen CFTR-Modulatoren) konnte bereits über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg eine Verhinderung von Wachstums- und Gedeihstörungen sowie eine nachhaltige Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß gezeigt werden.

Durch einen frühen Behandlungsbeginn mit Ivacaftor können über die gesamte Lebensdauer die dauerhaften Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Untersuchungen von Daten bei Patienten mit einer R117H-Mutation bzw. mit Gating-Mutationen, die über jeweils 3 Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen einen krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion und der Stabilisierung eines adäquaten Ernährungszustandes sowie hinsichtlich der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen je früher der Start der Therapie erfolgt [19, 71]. Eine registerbasierte Langzeitstudie zu Ivacaftor mit 5 Jahren Beobachtungszeit zeigte bei CF-Patienten Verbesserungen des Erkrankungsbildes und der Lebenserwartung, da die Anzahl an Transplantationen, Hospitalisierungen, pulmonalen Exazerbationen und die Mortalität unter Ivacaftor deutlich reduziert waren [72]. Folglich kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor bei den Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei älteren Patienten mit CF.

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, kann den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF decken und ermöglicht somit eine frühzeitige kausale CF-Therapie. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast, ist für Ivacaftor unter Berücksichtigung der Evidenz der älteren Populationen ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festzustellen (siehe Tabelle 4-3). Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen, multisystemischen Manifestationen der CF bei und führt so zu einem verbesserten Gesundheitszustand und einer erhöhten Lebenserwartung.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kalydeco-Granulat zur Behandlung von Säuglingen mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	nicht quantifizierbar
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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Das im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet H von Ivacaftor stellt eine Indikationserweiterung dar. Es umfasst Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine *R117H*-(*CFTR*)-Mutation oder 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 relevante Evidenz zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung zum Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL). Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers (sog. Anwendungsgebiet H).

Ziel dieser Nutzenbewertung ist es, den Zusatznutzen von Ivacaftor zur Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V zu bewerten. Die Bewertung erfolgt auf Basis der maßgeblichen Studien im Anwendungsgebiet unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und

patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den Studien operationalisiert wurden.

Die hierfür herangezogene Studie ist die einarmige Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL); für diese Indikation liegt keine RCT vor. Die Studie VX15-770-124 war die Basis zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA für das vorliegende Anwendungsgebiet H von Ivacaftor, bei der es der EMA insbesondere darum ging, die Sicherheit für diese Patientenpopulation – Säuglinge im Alter ab 4 bis <6 Monaten – bei angenommener Wirksamkeit zu überprüfen [2].

Patientenpopulation

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

Ivacaftor (Kalydeco®) als Granulat wird angewendet zur:

- Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [1].

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Anwendung von Ivacaftor in Form von Granulat in einer Dosis von 25 mg oral alle 12 Stunden (50 mg Tagesgesamtdosis). Das Granulat wird gemäß Fachinformation mit ungefähr einem Teelöffel (5 ml) einer geeigneten Flüssigkeit oder mit weicher Nahrung gemischt und mit einem altersentsprechenden, fetthaltigen Essen oder Snack verabreicht.

Als Vergleichstherapie wird BSC berücksichtigt. Bislang bestehen keine weiteren Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF bei Säuglingen mit CF ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation oder eine der von der Zulassung umfassten Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen, ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor [3, 4], Tezacaftor/Ivacaftor [5] und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [6] drei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen.

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen im Sinne einer 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. Aus diesem Grund und aufgrund der Tatsache,

dass der G-BA in ähnlichen Fallkonstellationen im Anwendungsgebiet der CF ebenfalls BSC als zVT festgelegt hat, wird auch im vorliegenden Nutzendossier BSC als zVT gewählt.

Endpunkte

Folgende Endpunkte, die in der maßgeblichen Zulassungsstudie VX15-770-124 erhoben wurden, werden für die Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Mortalität

- Anzahl Todesfälle

Morbidität

- Veränderung des Körpergewicht z-Scores
- Veränderung des Körpergröße z-Scores
- Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße
- Pulmonale Exazerbationen (Anzahl betreffender Patienten, Ereignisrate, Anzahl der Tage mit Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis)
- CF-bedingte Hospitalisierungen (Anzahl betreffender Patienten, Ereignisrate, Anzahl der Tage mit Ereignis, Zeit bis zum ersten Ereignis)
- Veränderung der fäkalen Elastase-1
- Veränderung des IRT
- Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)
- Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß

Sicherheit/Verträglichkeit

- Anzahl der Patienten mit UE
- Anzahl der Patienten mit SUE
- Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad
- Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Studientypen

Es werden die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen (Part A und Part B), multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie VX15-770-124 (ARRIVAL) dargestellt. Die Behandlungsdauer von Part A belief sich auf 4 Tage, die von Part B auf 24 Wochen. Die Studie VX15-770-124 umfasst insgesamt sieben Kohorten verschiedener Altersgruppen, wobei die Kohorten 3 und 7 als einzige Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten umfassen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Studie VX15-770-124 ist noch laufend. Für die Kohorten 3 und 7 liegen jedoch bereits finale Ergebnisse vor; diese bildeten auch die Grundlage für die Zulassungserweiterung im vorliegenden Anwendungsgebiet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Der Nutzen und Zusatznutzen von Ivacaftor wird anhand der Studien dargestellt, welche die in der folgenden Tabelle definierten Kriterien erfüllen (Tabelle 4-4). Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Säuglinge mit CF ohne eine R117H-Mutation oder ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen oder Säuglinge mit CF mit einer der in E1 genannten Mutationen, die jünger als 4 Monate oder älter als 6 Monate sind und/oder weniger als 5 kg wiegen oder Säuglinge ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor-Granulat 25 mg alle 12 Stunden, gemäß Fachinformation	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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	6	Weniger als 8 Wochen	6
Studienstatus ^a	Studie abgeschlossen oder Studienergebnisse liegen vor ^a	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 von Säuglingen mit CF ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen 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:

- Säuglinge mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg: 25 mg oral alle 12 Stunden (50 mg Tagesgesamtdosis).

Vergleichstherapie

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung bei Säuglingen mit CF ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, ermöglichen. Zwar gibt es mit den Fixkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor drei weitere CFTR-Modulatoren; diese sind jedoch nicht für diese Mutationsgruppen bzw. Altersstufen zugelassen [3-6].

Alle weiteren in der Behandlung der CF eingesetzten Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen im Sinne einer 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.

In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studie VX15-770-124 sollten Patienten ihre bestehenden symptomatischen Therapien zusätzlich zur Behandlung mit Ivacaftor weiterführen. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und den persönlichen Bedürfnissen der Patienten [73]. Es wird zur besseren Lesbarkeit darauf verzichtet, jedes Mal zu erwähnen, dass die Therapie Ivacaftor jeweils zusätzlich zur vorbestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurde.

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

Bei dieser Recherche wird mittels der Ein- und Ausschlusskriterien ausschließlich nach RCT gesucht, um den höchst möglichen Evidenzgrad 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 4H stattfindenden Evidenztransfer eine Vergleichbarkeit zu den vorherigen Anwendungsgebieten mit RCT-Studien (siehe Anwendungsgebiete D [erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation], A sowie B [CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit G551D-Mutation bzw. mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R] [7-9]) herzustellen. Daher wurde hier eine Mindestdauer von 8 Wochen gewählt. Der Fokus bei der Studienselektion 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 4-5. Die Ergebnisse hierzu sind in Abschnitt 4.3.2.3 berichtet.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht randomisierte Studien

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	1	Säuglinge mit CF ohne eine R117H-Mutation oder ohne eine der in E1 genannten Gating-Mutationen oder Säuglinge mit CF mit einer der in E1 genannten Mutationen, die jünger als 4 Monate oder älter als 6 Monate sind und/oder weniger als 5 kg wiegen oder Säuglinge ohne CF	1
Intervention	Ivacaftor-Granulat 25 mg alle 12 Stunden, gemäß Fachinformation	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, Beobachtungsstudien, Phase-I-Studien	5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	6	Weniger als 8 Wochen	6
Studienstatus ^a	Studie abgeschlossen oder Studienergebnisse liegen vor ^a	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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde am 22.09.2020 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 4-4). Es wurde weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt.

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. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov>), EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) und ICTRP (<https://www.who.int/ictrp/en/>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchdatum: 21.09.2020). Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Zusätzlich wurde in dem Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem AMIS (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu

Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Für diese Suchen erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor erfolgte nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Für diese Suche erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Ergebnisse der Suche nach RCT auf der Internetseite des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt. Die Ergebnisse der Suche nach nicht randomisierten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die aus der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Reviewern unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien 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 4.3.2.3.1.3) eingeschlossen.

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien im Rahmen der bibliografischen 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 Bewertung des Verzerrungspotenzials der dargestellten Studien und ihrer Endpunkte erfolgt für die eingeschlossene einarmige, nicht randomisierte Studie VX15-770-124 soweit zutreffend anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studie werden im Ergebnisteil unter Berücksichtigung der relevanten Anforderungen des CONSORT-Statements beschrieben. Darüber hinaus werden die geforderten Angaben zu Item 2b bis 14 des CONSORT-Statements inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (Flow-Charts) in Anhang 4-E soweit zutreffend dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der maßgeblichen Zulassungsstudie VX15-770-124 dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-III-Studie mit zwei separaten Teilen, die sich in ihrer Behandlungsdauer (sowie den erhobenen Endpunkten) unterscheiden:

- Part A (4 Tage Behandlungsdauer)
- Part B (24 Wochen Behandlungsdauer)

Die Studiendurchführung erfolgt sequenziell; in den beiden Studienteilen werden bzw. wurden nacheinander mehrere verschiedene Kohorten von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unterschiedlicher Altersstufen untersucht.⁵

Entsprechend der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ivacaftor werden in diesem Dossier ausschließlich die Kohorten dargestellt, die Kinder im relevanten Alter enthalten, d. h. Säuglinge, die zu Studienbeginn ein Alter zwischen 4 und <6 Monaten aufwiesen. Dies betrifft die folgenden Kohorten:

- Kohorte 3 (Part A der Studie): Säuglinge im Alter von 3 bis <6 Monaten
- Kohorte 7 (Part B der Studie): Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten

In Part A der Studie wurden die Säuglinge aus Kohorte 3 ihrem Gewicht entsprechend zwei verschiedenen Dosierungsgruppen zugeteilt. Für diese beiden Gruppen werden jeweils sowohl getrennte als auch gepoolte Ergebnisse präsentiert.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Patientencharakteristika der dargestellten Studienpopulationen werden anhand demografischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale jeweils basierend auf der Erhebung zu Studienbeginn beschrieben.

⁵ Die Studie läuft derzeit noch. Die Untersuchung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Alterskohorten ist jedoch bereits vollständig abgeschlossen.

Nachfolgende Patientencharakteristika sind in der Studie verfügbar und werden im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-6: Dargestellte Patientencharakteristika

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

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Anzahl Todesfälle

Die Mortalität in Studie VX15-770-124 wird anhand der Anzahl der aufgetretenen Todesfälle während der Studienteilnahme (einschließlich der Nachbeobachtungsphase) separat für Part A und Part B der Studie dargestellt.

Morbidität

Veränderung der z-Scores von Körpergewicht, Körpergröße sowie des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße

Bei Kindern mit CF stellen das Körpergewicht und die Körpergröße sowie das Verhältnis der beiden Größen zueinander wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Die Untersuchung entsprechender physiologischer Parameter in pädiatrischen CF-Studien wird auch in den

aktuellen Richtlinien der EMA empfohlen [74]. Die Betrachtung der z-Scores, die in Bezug auf das Alter und Geschlecht der Kinder standardisiert wurden, ermöglicht dabei eine objektive Einschätzung, inwieweit ihr normales Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen sein Messwert vom Mittelwert bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [75]. Der G-BA hat bei Säuglingen mit CF im Alter von 6-11 Monaten den z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße bereits als patientenrelevanten Morbiditätsparameter eingeschätzt, da Entwicklungsstörungen und eine gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der CF gehören [68]. Klinische Experten konstatierten im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten, „dass die Gewichts- und Längenentwicklung, das Gedeihen im ersten Lebensjahr der Hauptfaktor ist, der letztendlich Lebenserwartung, Lebensqualität und Lungenfunktion später bestimmt“ [38].

Operationalisierung

In Part B der Studie VX15-770-124 wurden Körpergewicht und Körpergröße zu Studienbeginn (Baseline) sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24) gemessen. Dabei war vorgegeben, dass die Säuglinge nur eine trockene Windel oder nur trockene Unterwäsche tragen sollten. Die z-Scores für Körpergewicht, Körpergröße und das Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht wurden jeweils anhand der World Health Organization (WHO) Child Growth Standards für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet:

https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm

Die betrachteten z-Scores für Körpergewicht und Körpergröße wurden jeweils in Bezug auf das Alter und Geschlecht der Säuglinge standardisiert. Der z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße bezeichnet den in Bezug auf die Körpergröße, das Alter und das Geschlecht standardisierten z-Score des Körpergewichts.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt für alle drei Parameter anhand der mittleren Veränderung zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Ergänzend wird die mittlere Veränderung über alle Studienvisiten jeweils grafisch dargestellt.

Pulmonale Exazerbationen

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende oder Verschlechterungen von Beschwerden und Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive i.v. Gabe von Antibiotika und/oder einer Krankenhauseinweisung.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [76-79]. Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen

mit einer erhöhten Mortalität verbunden [76]. Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [80, 81]. Pulmonale Exazerbationen sind somit ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt [80-83]. 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 [84].

Operationalisierung

Pulmonale Exazerbationen wurden in Part B der Studie VX15-770-124 während der Behandlungsphase durchgängig bis zur letzten Dosis erfasst (in Part A der Studie erfolgte aufgrund der Kürze der Beobachtung keine gesonderte Erfassung pulmonaler Exazerbationen).

Das Auftreten einer pulmonalen Exazerbation war definiert als Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhaliert oder i.v.) in Verbindung mit mindestens einem in der folgenden Liste dargestellten Befunde:⁶

1. Blutsauerstoffsättigung $<90\%$ in geschlossenen Räumen oder $\geq 5\%$ Abfall gegenüber Baseline
2. Neues Lobärinfiltrat oder -atektase 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 $\geq 5\%$ 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)

Der jeweilige Befund musste im Zeitraum von maximal 3 Tagen vor dem Beginn der Antibiotikatherapie und dem Ende der Antibiotikatherapie liegen.

⁶ Zusätzlich zur dargestellten Definition der pulmonalen Exazerbation wurde in den Studienunterlagen eine weitere Definition berücksichtigt, bei der strengere Bedingungen erfüllt sein mussten: Hierbei musste die Antibiotikabehandlung in Verbindung mit mindestens einem der ersten drei Befunde in der dargestellten Liste oder in Verbindung mit mindestens zwei der übrigen sechs Befunde in der dargestellten Liste auftreten. In Übereinstimmung mit vorhergehenden Nutzenbewertungen und unter Berücksichtigung der sehr geringen Anzahl pulmonaler Exazerbationen in der relevanten Alterskohorte wird im vorliegenden Dossier ausschließlich die weniger strenge Definition herangezogen (entsprechend der strengeren Definition wurde in der relevanten Alterskohorte in Part B der Studie VX15-770-124 nur 1 pulmonale Exazerbation verzeichnet [85]).

Die Ergebnisdarstellung basiert auf folgenden Auswertungen:

- Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen über 24 Wochen, Gesamtzahl pulmonaler Exazerbationen über 24 Wochen und Ereignisrate pro Patientenjahr
- Anzahl der Tage mit pulmonalen Exazerbationen pro Jahr
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

CF-bedingte Hospitalisierungen

Bei Patienten mit CF können im Zusammenhang mit schwerwiegenden Komplikationen der Erkrankung wiederholte Krankenhausaufenthalte erforderlich werden, welche eine unmittelbare Belastung für die Patienten und ihre Familie darstellen.

Operationalisierung

CF-bedingte Hospitalisierungen wurden in Part B der Studie VX15-770-124 während der Behandlungsphase durchgängig bis zur letzten Dosis erfasst. Hierzu wurden die Eltern/Erziehungsberechtigten der Patienten bei jeder Visite zu Datumsangaben und Gründen möglicher Hospitalisierungen befragt (in Part A der Studie erfolgte keine gesonderte Erfassung CF-bedingter Hospitalisierungen).

Die Ergebnisdarstellung basiert auf folgenden Auswertungen:

- Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen über 24 Wochen, Gesamtzahl CF-bedingter Hospitalisierungen über 24 Wochen und Ereignisrate pro Patientenjahr
- Anzahl der Tage mit CF-bedingten Hospitalisierungen im Jahr
- Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen

Alle vorgelegten Analysen beziehen sich auf ungeplante Hospitalisierungen.

Veränderung der fäkalen Elastase-1

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für eine exokrine 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 [86]. Hierbei zeigen Werte von $<200 \mu\text{g/g}$ eine Pankreasinsuffizienz und Werte von $<50 \mu\text{g/g}$ bei Patienten mit CF eine schwere Pankreasinsuffizienz an; Werte $>200 \mu\text{g/g}$ gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [86, 87]. Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung.

Operationalisierung

In Part B der Studie VX15-770-124 wurden Stuhlproben zur Bestimmung der fäkalen Elastase-1 zu Baseline sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24) gesammelt (in Part A der Studie wurde die fäkale Elastase-1 nicht erhoben). Standardisierte Anweisungen hinsichtlich der Sammlung und des Umgangs mit

den Laborproben im Studienzentrum sowie ihrem Transport wurden in einem Handbuch festgelegt.

Die Ergebnisdarstellung basiert auf folgenden Auswertungen:

- Mittlere Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert; ergänzend: grafische Darstellung des mittleren Verlaufs über alle Studienvisiten sowie grafische Darstellung der individuellen Verlaufskurven über alle Studienvisiten
- Responderanalyse (Shift-Tabelle): Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit niedrigen ($<50 \mu\text{g/g}$), mittleren (≥ 50 bis $\leq 200 \mu\text{g/g}$) und hohen ($>200 \mu\text{g/g}$) Werten zu Woche 2, 12 und 24, jeweils unterteilt nach der Kategorie zu Studienbeginn

Veränderung des IRT

Erhöhte IRT-Messwerte deuten auf Pankreasgewebssstress hin, der wiederum mit Gewebsschaden sowie eingeschränkter Pankreasfunktion assoziiert sein kann [30, 88, 89]. IRT-Messungen sind zudem ein wichtiger Bestandteil des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose [90].

Operationalisierung

In Part B der Studie VX15-770-124 wurden den Patienten Blutproben zur Bestimmung des IRT zu Baseline sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24) entnommen (in Part A der Studie wurde das IRT nicht erhoben).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Ergänzend werden der mittlere Verlauf über alle Studienvisiten sowie die individuellen Verlaufskurven der Patienten über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.

Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)

Lipase und Amylase im Blut gelten als sensitive Diagnosemarker zur Identifizierung von Gewebssstress und Entzündungen des Pankreas [91]. Dabei deuten erhöhte Messwerte auf Gewebssstress oder Entzündungen des Pankreas hin.

Operationalisierung

Blutproben zur Bestimmung der Lipase und Amylase wurden den Patienten in Part A der Studie VX15-770-124 zu Baseline sowie an Tag 5 und in Part B zu Baseline sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (mit Ausnahme von Woche 4) entnommen.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt für beide Parameter jeweils anhand der mittleren Veränderung zu Tag 5 (Part A) bzw. Woche 24 (Part B) gegenüber dem Ausgangswert im entsprechenden Part der Studie. Ergänzend werden für Part B jeweils der mittlere Verlauf über alle Studienvisiten sowie die individuellen Verlaufskurven der Patienten über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.

Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß

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. Als konfirmatorischer Test ist die Messung der Chlorid-Konzentration nach einem positiven Neugeborenen-Screening entsprechend der S3-Leitlinie angezeigt [43]. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und des Natriums durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid 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 resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [92]. Eine Chlorid-Konzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als normal betrachtet werden [93]. Die Analyse von Daten eines Patientenregisters konnte eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen der Chlorid-Konzentration und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotyp zeigen [35].

Die Schweißchlorid-Konzentration stellt einen anerkannten Biomarker dar, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert [63]. Im Zulassungsverfahren für das Anwendungsgebiet G (CF-Patienten mit R117H-Mutation im Alter von 6 Monaten bis <18 Jahren) hat die EMA daher vor allem aufgrund der Verbesserung dieses Parameters den klinischen Nutzen von Ivacaftor bei diesen Kindern anerkannt [64]. Die Chlorid-Konzentration im Schweiß wurde auch vom G-BA bereits ergänzend in Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor betrachtet, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegeln [10, 11, 51, 68-70]. Dieser Parameter wird ergänzend verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung

Schweißproben zur Bestimmung der Chlorid-Konzentration im Schweiß wurden in Part B der Studie VX15-770-124 zu Baseline sowie zu Woche 2, 12 und 24 der Behandlungsphase mit einem hierzu zugelassenen Gerät (Macroduct[®], Wescor, Logan Utah [UT]) gesammelt (in Part A der Studie erfolgte keine Verlaufskontrolle des Schweißchlorids). Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chlorid-Konzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, an dem die Bestimmung der Chlorid-Konzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte. 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 erfolgt anhand der mittleren Veränderung zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Ergänzend wird jeweils der mittlere Verlauf über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.

Sicherheit/Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt unter Berücksichtigung der Vorgaben des G-BA zur Auswertung der UE im Rahmen der Nutzenbewertung anhand der in Studie VX15-770-124 aufgetretenen UE.

Operationalisierung

Als UE definiert waren in Studie VX15-770-124 jede Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes sowie jede 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. Sämtliche UE wurden gemäß der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.

Die Erhebung von UE erfolgte in beiden Studienteilen (Part A und Part B) jeweils im gesamten Beobachtungszeitraum einschließlich der Follow-Up-Phase. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE. Demnach sind in Part A der Studie alle Ereignisse ab der ersten Dosis bis zum Follow-Up-Telefonat (Tag 14) bzw. bis 28 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten ohne Follow-Up-Telefonat) berücksichtigt; in Part B der Studie sind alle Ereignisse ab der ersten Dosis bis zur Follow-Up-Visite (Woche 28) bzw. bis 28 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten ohne Follow-Up-Visite) berücksichtigt.

Als SUE waren UE definiert, auf die mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:

- Tod
- unmittelbar lebensbedrohliche Situation
- stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts (Ausnahme: geplante Hospitalisierung)
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler
- klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)

Die Schwere jeglicher UE und SUE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mithilfe der von der Food and Drug Administration (FDA) veröffentlichten Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials vom September 2007 vorgenommen [94]. UE, die hierin nicht enthalten sind, sollten gemäß der allgemeinen Definition in Tabelle 4-7 klassifiziert werden.

Tabelle 4-7: Klassifizierung der Schwere der UE

Klassifikation	Definition
Mild (Grad 1)	Leichtes Gefühl des Unwohlseins, welches die regulären Aktivitäten nicht beeinträchtigt.
Moderat (Grad 2)	Moderates Gefühl des Unwohlseins, welches maßgeblich die regulären Aktivitäten beeinträchtigt.
Schwer (Grad 3)	Erhebliches Gefühl des Unwohlseins, welches die regulären Aktivitäten verhindert.
Lebensbedrohlich (Grad 4)	Jegliches UE mit dem Arzneimittel, welches den Patienten aus der Sicht des Prüfarztes unmittelbar dem Risiko aussetzt zu sterben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Prüfarzt bewertete außerdem das Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines UE und der Studienmedikation. Hierfür wurde die in Tabelle 4-8 dargestellte Klassifizierung herangezogen. Bei der Analyse der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert sind, wurden UE mit der Klassifikation „Zusammenhang besteht“ oder „Zusammenhang besteht möglicherweise“ berücksichtigt.

Tabelle 4-8: Klassifizierung für den kausalen Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation

Klassifikation	Definition
Zusammenhang besteht	Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der Studienmedikation, es gibt einen nachvollziehbaren Mechanismus für den Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation und andere Gründe als die Studienmedikation wurden ausgeschlossen und/oder das Ereignis trat nach erneuter Verabreichung der Studienmedikation wieder auf.
Zusammenhang besteht möglicherweise	Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der Studienmedikation und es gibt einen nachvollziehbaren Mechanismus für den Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation, allerdings könnte es auch andere Ursachen geben, wie die Charakteristika des klinischen Status des Patienten oder der Grunderkrankung.
Zusammenhang unwahrscheinlich	Es ist unwahrscheinlich, dass ein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Studienmedikation besteht. Es ist wahrscheinlich, dass ein Zusammenhang mit anderen Faktoren als der Studienmedikation besteht.
Kein Zusammenhang	Das Ereignis steht im Zusammenhang mit einer Ursache abweichend von der Studienmedikation (die andere Ursache muss nicht dokumentiert werden).

Im Rahmen der Studiauswertung wurden die UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1 nach SOC und PT kodiert. UE von besonderem Interesse oder sonstige SOC/PT-übergreifende Auswertungen (z. B. Standardised MedDRA Queries [SMQs]) wurden im Rahmen der Studie nicht festgelegt.

Die Ergebnisdarstellung umfasst die folgenden Endpunkte:

- Anzahl der Patienten mit UE
- Anzahl der Patienten mit SUE

- Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)
- Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad
- Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren
- Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Für alle Endpunkte werden Gesamtraten berichtet. Darüber hinaus erfolgt für UE (unabhängig vom Schweregrad sowie unterteilt nach Schweregrad), für SUE und für schwere UE jeweils eine Detaildarstellung nach SOC und PT.^{7, 8}

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind erkrankungsbezogene UE (wie z. B. Exazerbation), falls bei der Erhebung der UE berücksichtigt, für die Nutzenbewertung zusätzlich auszuschließen, weshalb für die Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE Auswertungen unter Ausschluss entsprechender UE vorgelegt werden sollen. Bei der Datenerhebung im Rahmen der Studie VX15-770-124 wurden grundsätzlich alle UE unabhängig von ihrer potenziellen Ätiologie berücksichtigt. In Part A der Studie trat bei einem Patienten ein UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ auf. Das UE mit diesem PT wird als Exazerbation der Grunderkrankung eingestuft. Allerdings sind die Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE durch die Berücksichtigung dieses Ereignisses unbeeinflusst, da das Ereignis weder schwer noch schwerwiegend war und sich bei dem betroffenen Patienten auch andere UE zeigten (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.17). Dass ein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Studienmedikation besteht, ist nach Bewertung des Prüfarztes unwahrscheinlich. In Part B der Studie wurden keine UE mit dem PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ identifiziert. Mithin wurden keine zusätzlichen Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse durchgeführt.

Es wird darauf verwiesen, dass pulmonale Exazerbationen, die bestimmte Kriterien erfüllen (siehe Seite 53), als separater Morbiditätsendpunkt abgebildet sind.

⁷ Für die vorliegende Nutzenbewertung werden aufgrund der kleinen Fallzahl in Studie VX15-770-124 (N=6 in Part A; N=6 in Part B) alle UE unabhängig von ihrer Häufigkeit vollständig dargestellt, da alle Ereignisse, die bei mindestens 1 Patienten auftraten, die vorgegebenen Schwellenwerte von 10% bzw. 5% überschreiten.

⁸ Da weder in Part A noch in Part B der Studie VX15-770-124 UE auftraten, die zum Therapieabbruch führten, erfolgt keine Darstellung entsprechender Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene.

Dargestellte Effektschätzer

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-770-124 dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignissen aufgeführt. Kontinuierliche Endpunkte werden anhand der (deskriptiven) mittleren Veränderung (inklusive SD) zwischen Studienbeginn und -ende berichtet, wobei ergänzend Verlaufskurven dargestellt werden. Time to Event-Endpunkte werden mittels des Anteils ereignisfreier Patienten pro Zeitintervall beschrieben. Zudem werden Kaplan-Meier-Kurven abgebildet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁹ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁹ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁰ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{11,9} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da für das vorliegende Dossier nur eine einzige relevante Studie identifiziert wurde, sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht gegeben.

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 im Dossier dargestellten Operationalisierungen bzw. Analysen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte entsprechen der üblichen Methodik in klinischen Studien innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes und wurden vom G-BA im Rahmen

¹⁰ 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.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

vorangegangener Nutzenbewertungen bereits mehrfach herangezogen (Vorgangsnummern 2012-08-15-D-034 [80], 2014-09-01-D-133 [82], 2015-12-15-D-200 [95], 2019-09-01-D-431 [11], 2019-09-01-D-478 [10], 2019-09-01-D-479 [70], 2019-09-01-D-480 [12], 2019-09-01-D-481 [69] und 2019-12-15-D-500 [68]). Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der geringen Stichprobengröße (N=6 in Part A; N=6 in Part B) in der pädiatrischen Zielpopulation der eingeschlossenen Zulassungsstudie VX15-770-124 wird auf die Durchführung zusätzlicher Sensitivitätsanalysen verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Säuglinge in der relevanten pädiatrischen Zielpopulation der Zulassungsstudie VX15-770-124 (jeweils 6 Patienten in Part A bzw. Part B der Studie) ist eine Durchführung von Subgruppenanalysen nicht sinnvoll. Entsprechend waren Subgruppenanalysen auch weder im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie definiert, noch wurden entsprechende Analysen durchgeführt und im Studienbericht dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁴ und Rücker (2012)¹⁵ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁶.

¹² Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Zulassungsstudie VX15-770-124 als beste verfügbare Evidenz herangezogen.

¹⁷ 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.

¹⁸ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX06-770-101	ja	ja	abgeschlossen	<u>Teil 1:</u> 28 Tage mit 7-28-tägiger Washout-Phase <u>Teil 2:</u> 28 Tage	<u>Teil 1:</u> Ivacaftor 25 mg oder 75 mg (Tabletten) oder Placebo q12h <u>Teil 2:</u> Ivacaftor 150 mg oder 250 mg (Tabletten) oder Placebo q12h
VX08-770-102	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Ivacaftor 150 mg (Tabletten) oder Placebo q12h
VX08-770-103	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Ivacaftor 150 mg (Tabletten) oder Placebo q12h
VX10-770-106	ja	ja	abgeschlossen	je 58 Tage mit 28-tägiger Washout-Phase	Behandlungssequenz 1: Ivacaftor 150 mg (Tabletten), dann Placebo q12h Behandlungssequenz 2: Placebo, dann Ivacaftor 150 mg (Tabletten), q12h
VX11-770-110	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Ivacaftor 150 mg (Tabletten) oder Placebo q12h

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX12-770-111	ja	ja	abgeschlossen	<u>Teil 1:</u> 20 Wochen mit 8-wöchiger Washout-Phase <u>Teil 2:</u> 16 Wochen	<u>Teil 1:</u> Ivacaftor 150 mg (Tabletten) oder Placebo q12h <u>Teil 2:</u> Ivacaftor 150 mg (Tabletten) q12h
VX12-770-113	ja	ja	abgeschlossen	<u>Crossover Phase:</u> 4 Wochen Behandlung 4 Wochen Washout-Phase Zyklus 2 Phase 1: Tag 1-14 Phase 2: Tag 15 bis 29 <u>Open-label-Phase:</u> <u>8 Wochen</u>	Ivacaftor 150 mg oder Placebo q12h
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 4-9 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: 21.09.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX06-770-101	Andere Population
VX08-770-102	Andere Population
VX08-770-103	Andere Population
VX10-770-106	Andere Population
VX11-770-110	Andere Population
VX12-770-111	Andere Population
VX12-770-113	Andere Population
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.

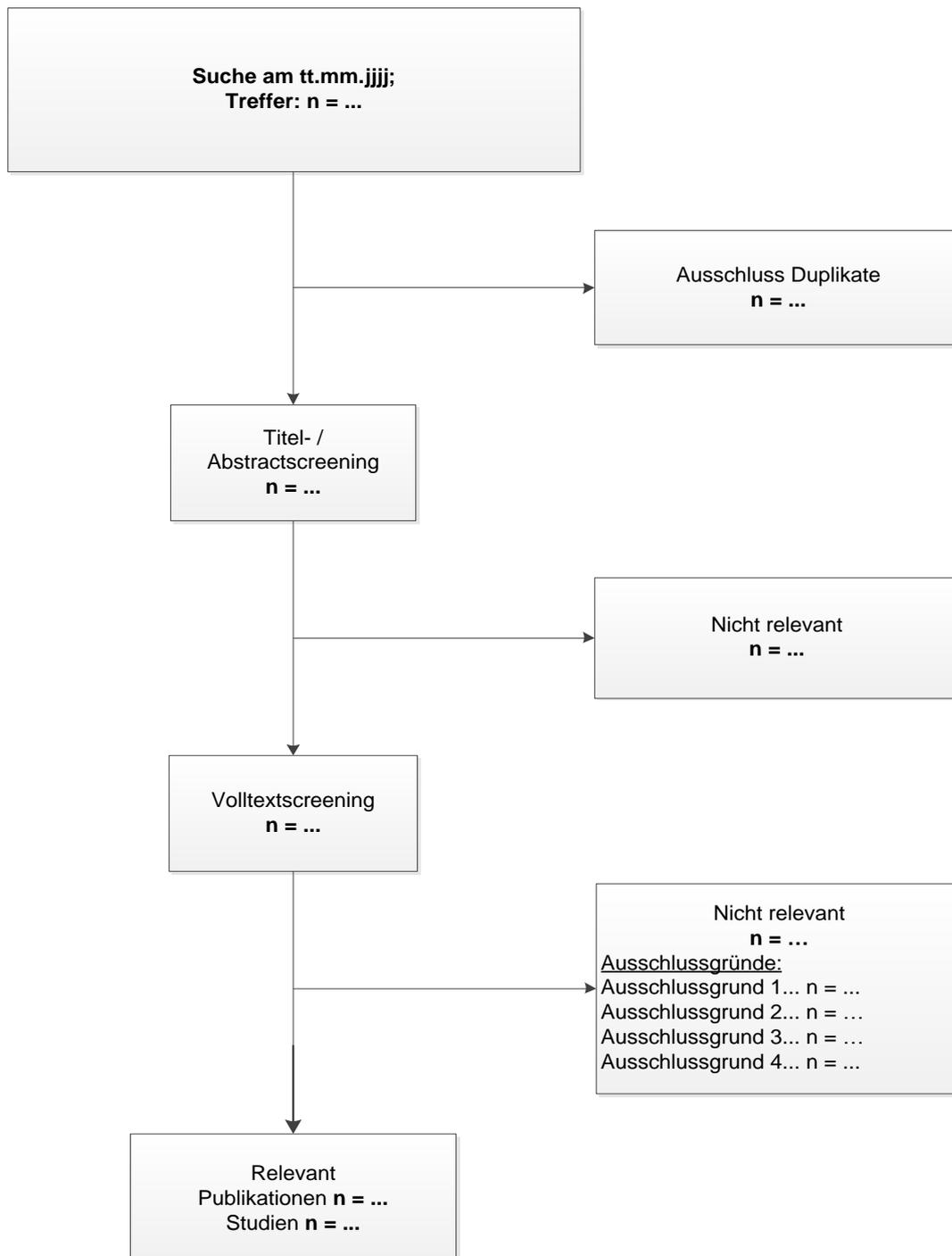


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

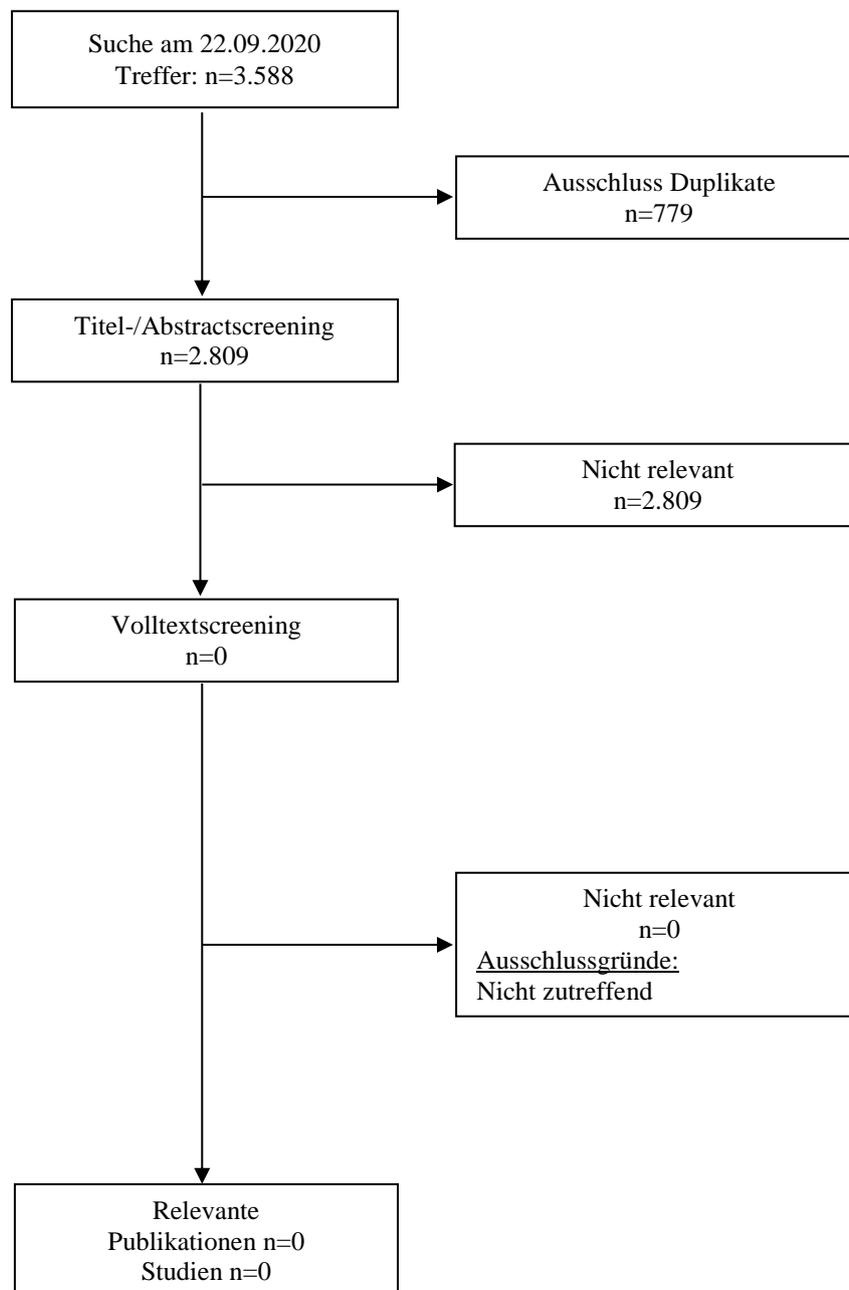


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 22.09.2020 statt und erzielte insgesamt 3.588 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=779) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 2.809 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Es wurde keine RCT 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/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) 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 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von Ivacaftor in der zu bewertenden Patientenpopulation (Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) relevant ist.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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: 22.09.2020

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Da keine RCT identifiziert werden konnte (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche), die für die Bewertung von Ivacaftor in der zu bewertenden Patientenpopulation relevant ist, wurde die Suche auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
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, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-14: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT vorliegen.

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 4-17: 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							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT vorliegen.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT vorliegen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT vorliegen.

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, da keine relevanten RCT vorliegen.

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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten

¹⁶ unbesetzt

Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT vorliegen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT vorliegen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: 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					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-27: 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						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-33: 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 ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX08-770-105	nein	ja	abgeschlossen	Bis zu 192 Wochen	Ivacaftor 150 mg (Tabletten) q12h
VX10-770-107	nein	ja	abgeschlossen	Part A: 57 Tage Part B: 48 Wochen	Part A: Placebo (Tag 1-14), Ivacaftor 150 mg (Tabletten) (Tag 15-42), Placebo (Tag 43-57) q12h Part B:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Ivacaftor 150 mg (Tabletten) q12h
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
VX12-770-112	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 104 Wochen Follow-Up: 4 Wochen nach der letzten Dosis	Ivacaftor-Arm (Ivacaftor 150 mg q12h) Beobachtungsarm (keine Intervention, nur Dokumentation)
VX12-770-115	nein	ja	abgeschlossen	24 Monate	Ivacaftor ^b (Beobachtungsstudie)
VX14-770-116	nein	ja	laufend	48 Monate	Ivacaftor ^b (Beobachtungsstudie)
VX15-770-122	nein	ja	abgeschlossen	36 Monate retrospektiv; 36 Monate prospektiv	Ivacaftor-Kohorte (keine Intervention, nur Dokumentation) Historische Kohorte (keine Intervention, nur Dokumentation)
VX15-770-124	ja	ja	laufend ^a	Part A: Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage	Part A – Kohorte 3: Ivacaftor 25 mg oral q12h,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Follow-Up: Follow-Up-Anruf 14 Tage nach Behandlungsbeginn; OE innerhalb von 8 Wochen nach Behandlungsende Part B: Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen ± 7 Tage	Ivacaftor 50 mg oral q12h, Part B – Kohorte 7: Ivacaftor 25 mg oral q12h
VX15-770-125	nein	ja	laufend	6 Jahre	Ivacaftor ^b (Beobachtungsstudie)
VX15-770-126	ja	ja	laufend	ca. 128 Wochen (Ivacaftor-Arm) ca. 104 Wochen (Beobachtungsarm)	Ivacaftor 25 mg oral q12h Ivacaftor 50 mg oral q12h Ivacaftor 75 mg oral q12h
VX17-770-128	nein	ja	laufend	3 Jahre	Ivacaftor ^b (Beobachtungsstudie)
<p>a: Die Studie ist laufend, es liegen jedoch finale Ergebnisse für die Kohorten 3 und 7 vor. b: Dosierung entsprechend der Zulassung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Stand der Information: 21.09.2020.

Tabelle 4-34: 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
VX08-770-105	andere Population
VX10-770-107	andere Population
VX11-770-108	andere Population
VX11-770-109	andere Population
VX12-770-112	andere Population
VX12-770-115	andere Population
VX14-770-116	andere Population
VX15-770-122	andere Population
VX15-770-125	andere Population
VX15-770-126	Studie laufend, Ergebnisse liegen noch nicht vor
VX17-770-128	andere Population

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.

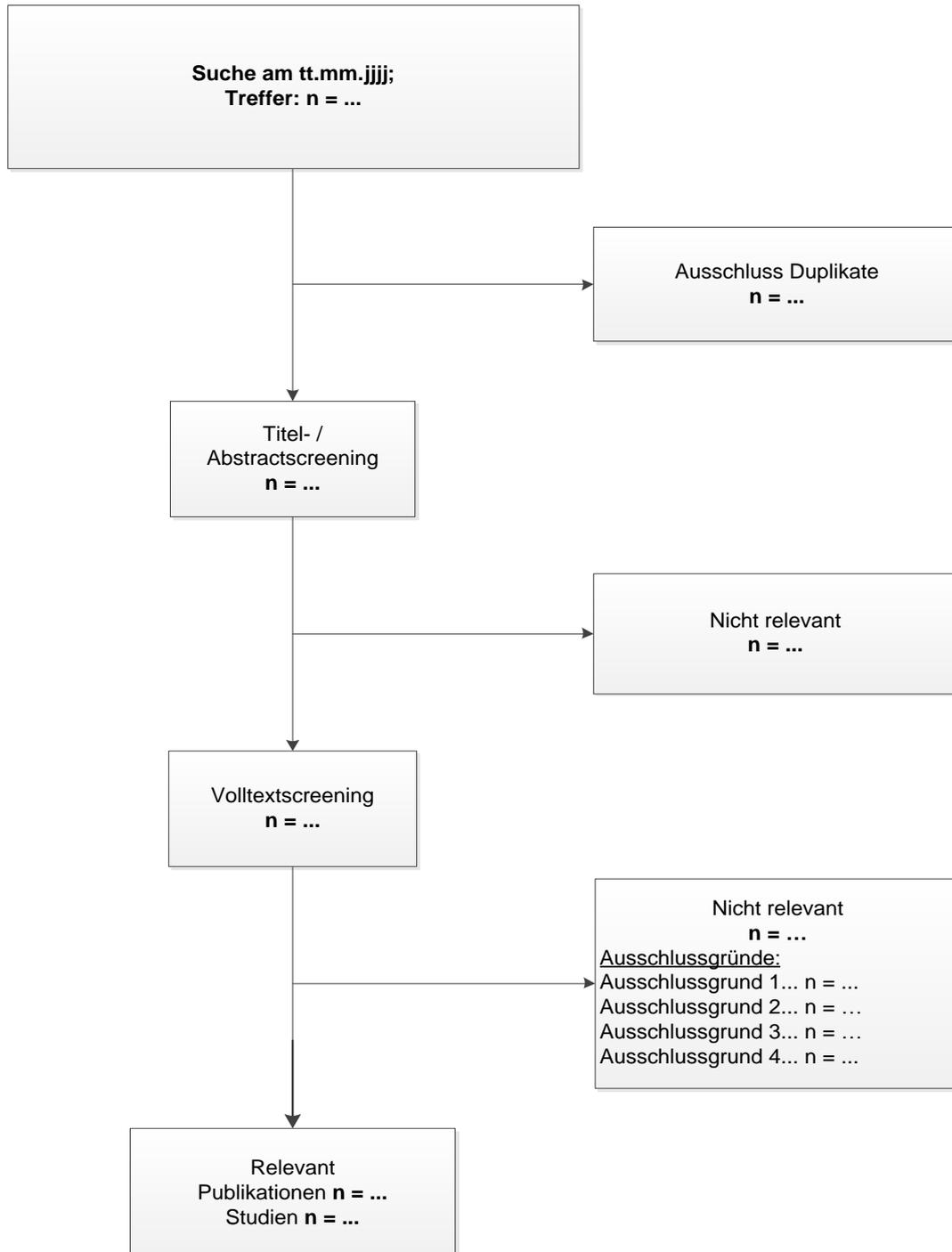


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

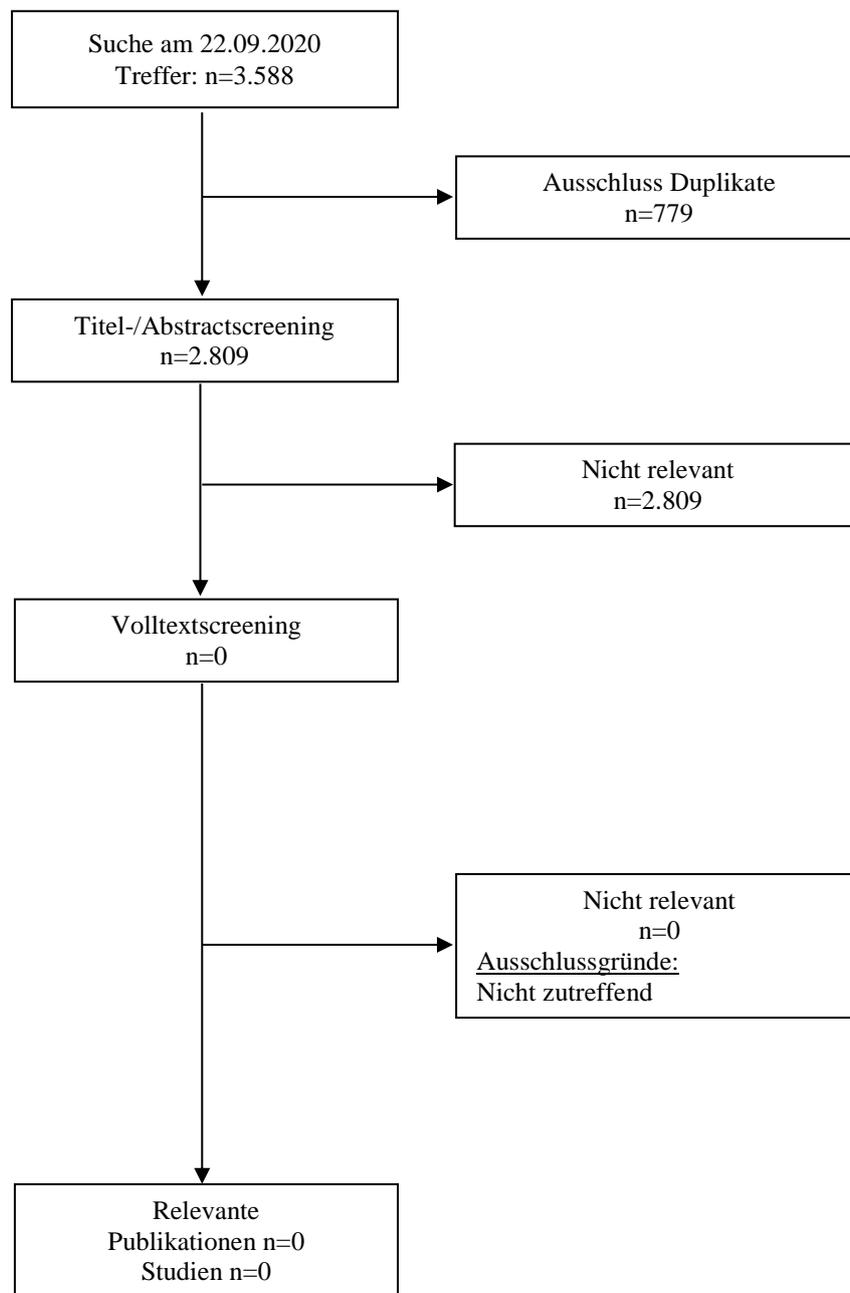


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 22.09.2020 statt und erzielte insgesamt 3.588 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=779) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 2.809 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Es konnte eine Publikation zur Studie VX15-770-124 identifiziert werden [96]. Allerdings werden in dieser Publikation Patienten ab 12 bis <24 Monaten

betrachtet. Diese Publikation umfasst folglich nicht das vorliegende Anwendungsgebiet von Säuglingen ab 4 Monaten bis <6 Monaten und wurde daher als nicht relevant eingestuft.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VX15-770-124	ClinicalTrials.gov: NCT02725567 [97] EU-CTR: 2015-001997-16 [98] WHO-ICTRP: NCT02725567 [99]	ja	nein ^b	laufend ^c
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: In der bibliografischen Literaturrecherche konnte eine Publikation zur Studie VX15-770-124 identifiziert werden [96]. Da diese aber nicht das hier zu bewertende Anwendungsgebiet behandelt, wird sie hier nicht aufgeführt.</p> <p>c: Die Studie ist laufend, es liegen jedoch finale Ergebnisse für die Kohorten 3 und 7 vor.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Stand der Information: 22.09.2020

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
VX15-770-124	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummern 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) [58, 59] IQWiG-Nutzenbewertung (A19-69, A19-105) [100, 101] Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA [68, 69]	ja	nein ^b	ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA b: In der bibliografischen Literaturrecherche konnte eine Publikation zur Studie VX15-770-124 identifiziert werden [96]. Da diese aber nicht das hier zu bewertende Anwendungsgebiet behandelt, wird sie hier nicht aufgeführt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Stand der Information: 02.10.2020

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	ge-sponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VX15-770-124	ja	ja	nein	ja [85]	ja [97-99]	ja ^e [58, 59, 68, 69, 100, 101]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: In der bibliografischen Literaturrecherche konnte eine Publikation zur Studie VX15-770-124 identifiziert</p>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	ge-sponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
werden [96]. Da diese aber nicht das hier zu bewertende Anwendungsgebiet behandelt, wird sie hier nicht aufgeführt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl random. Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX15-770-124	<p>Offene, einarmige, Phase-III-Studie mit mehreren Kohorten^a in 2 Teilen:</p> <p><u>Part A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1 • Kohorte 2 • Kohorte 3 • Kohorte 4 <p><u>Part B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 5 • Kohorte 6 • Kohorte 7 <p><u>Part A/B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 8 <p>(sequenzielle Studiendurchführung)</p>	<p>Patienten im Alter von 0 bis <24 Monaten; CF mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R^b</p> <p>Relevante Kohorten:</p> <p><u>Part A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 3 (Alter 3 bis <6 Monate^c) <p><u>Part B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 7 (Alter 4 bis <6 Monate^c) 	<p><u>Part A:</u></p> <p>Ivacaftor q12h</p> <p><u>Part B:</u></p> <p>Ivacaftor q12h</p> <p>Relevante Kohorten:</p> <p><u>Part A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 3 (N=6) <p><u>Part B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 7 (N=6) 	<p><u>Part A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: 28 Tage • Behandlung: 4 Tage • Nachbeobachtung:^d Follow-Up-Telefonat 14 ±2 Tage nach Behandlungsbeginn <p><u>Part B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: 28 Tage • Behandlung: 24 Wochen • Nachbeobachtung^d Follow-Up-Visite 4 Wochen ±7 Tage nach Behandlungsende^e <p>Interimanalyse nach Abschluss der Datenerhebung in Kohorte 3 und 7: 12/2019</p>	<p><u>Part A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 3: 6 Zentren in UK (n=2) und USA (n=4) <p><u>Part B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 7: 6 Zentren in UK (n=2) und USA (n=4) <p>08/2016-laufend</p>	<p><u>Part A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • primär: UE, Laborwerte, ophthalmologische Untersuchungen • weitere relevante Endpunkte: Pharmakokinetik <p><u>Part B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • primär: UE, Laborwerte, ophthalmologische Untersuchungen • weitere relevante Endpunkte: Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß, Pharmakokinetik, Körpergröße und Körpergewicht (inkl. z-Scores), pulmonale Exazerbationen, CF-bedingte Hospitalisierungen, fäkale Elastase-1, IRT, Lipase, Amylase
<p>a: Die Kohorten unterscheiden sich im Alter der einzuschließenden Neugeborenen, Säuglinge und Kleinkinder (Kohorte 1: 12 bis <24 Monate; Kohorte 2: 6 bis <12 Monate; Kohorte 3: 3 bis <6 Monate; Kohorte 4: 0 bis <3 Monate; Kohorte 5: 12 bis <24 Monate; Kohorte 6: 6 bis <12 Monate; Kohorte 7: 4 bis <6 Monate; Kohorte 8: 1 bis <3 Monate). Kohorte 8 wurde erst nach Fertigstellung des diesem Dossier zugrundeliegenden Studienberichts per Protokoll-Amendment hinzugefügt.</p> <p>b: In Regionen, in denen Ivacaftor für Kinder mit R117H-CFTR-Mutation zugelassen war, konnten diese auch eingeschlossen werden.</p> <p>c: Alter zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>d: Zusätzlich war 8 Wochen ±14 Tage (Part A) bzw. 24 Wochen ±14 Tage (Part B) nach Behandlungsende eine ophthalmologische Untersuchung vorgesehen.</p> <p>e: Für Patienten, die nach Abschluss der Behandlungsphase in die Rollover-Studie VX15-770-126 aufgenommen wurden, war kein Follow-Up erforderlich.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX15-770-124 [85]; Angaben zu Kohorte 8 aus aktuellster Protokollversion [102]</p>						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX15-770-124	<p>Part A (Kohorte 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht^a 5 kg bis <7 kg: Ivacaftor 25 mg q12h • Körpergewicht^a 7 kg bis <14 kg: Ivacaftor 50 mg q12h • Körpergewicht^a 14 kg bis <25 kg: Ivacaftor 75 mg q12h <p>Part B (Kohorte 7):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ivacaftor 25 mg q12h (Startdosis^b) 	<p>Part A: Behandlungsdauer: 4 Tage^c unter Beibehaltung der Vortherapie</p> <p>Part B: Behandlungsdauer: 24 Wochen unter Beibehaltung der Vortherapie</p>
<p>a: Körpergewicht zu Beginn der Behandlung (Tag 1) in Part A. b: Für Kinder in Kohorte 7 war die Ivacaftor-Dosis bis zum Erreichen eines Alters von 6 Monaten auf 25 mg q12h festgelegt. Danach wurde die Dosis, soweit erforderlich, bei jeder Visite an das aktuelle Körpergewicht des Patienten angepasst (5 kg bis <7 kg: 25 mg q12h; 7 kg bis <14 kg: 50 mg q12h; 14 kg bis <25 kg: 75 mg q12h). c: Die Behandlung mit Ivacaftor erfolgte in Part A der Studie an Tag 1 bis 4, wobei die erste Dosis morgens an Tag 1 und die letzte Dosis morgens an Tag 4 verabreicht wurde. Zur Behandlungsphase wird entsprechend der Definition in den Studienunterlagen zudem zusätzlich Tag 5 gezählt (an diesem Tag erfolgte eine weitere Visite). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX15-770-124 [85]</p>		

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-124, Part A) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX15-770-124, Part A, Safety Set	IVA 25 mg (N=3)	IVA 50 mg (N=3)	Total (N=6)
Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
männlich	2 (66,7)	2 (66,7)	4 (66,7)
weiblich	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (33,3)
Alter zu Baseline [Monate]			
MW ± SD	3,3 ± 0,58	5,0 ± 0,00	4,2 ± 0,98
Median (Spanne)	3,0 (3-4)	5,0 (5-5)	4,5 (3-5)
Körpergewicht [kg]			
MW ± SD	5,8 ± 0,5	7,8 ± 0,5	6,8 ± 1,2
Median (Spanne)	6,0 (5,3-6,2)	8,1 (7,2-8,1)	6,7 (5,3-8,1)
Körpergröße [cm]			
MW ± SD	61,7 ± 3,8	67,2 ± 0,9	64,4 ± 3,9
Median (Spanne)	60,0 (59,0-66,0)	67,2 (66,3-68,1)	66,2 (59,0-68,1)
Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße [Perzentil]			
MW ± SD	30,7 ± 33,1	53,3 ± 25,2	42,0 ± 29,1
Median (Spanne)	26,1 (0-66)	56,6 (27-77)	41,6 (0-77)
BMI [kg/m ²]			
MW ± SD	15,41 ± 1,73	17,26 ± 0,80	16,33 ± 1,58
Median (Spanne)	15,23 (13,77-17,22)	17,47 (16,38-17,94)	16,80 (13,77-17,94)
Abstammung, n (%)			
kaukasisch	3 (100,0)	3 (100,0)	6 (100,0)
Ethnie, n (%)			
nicht hispanisch	3 (100,0)	3 (100,0)	6 (100,0)
Region, n (%)			
Nordamerika	2 (66,7)	2 (66,7)	4 (66,7)
Europa	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (33,3)
CFTR-Genotyp, n (%)			
G551D/DEL508	2 (66,7)	3 (100,0)	5 (83,3)
G551D/2789+5G>A	1 (33,3)	0	1 (16,7)
Therapie- und Studienabbrüche			
Therapieabbruch, n (%)	0	0	0
Studienabbruch, n (%)	0	0	0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: Tab. 14.1.1.1.a3, 14.1.2.a3 und 14.1.3.1.a3 im Studienbericht [85]			

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie VX15-770-124, Part B) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX15-770-124, Part B, Safety Set	IVA 25 mg (N=6)
Baseline-Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
männlich	5 (83,3)
weiblich	1 (16,7)
Alter zu Baseline [Monate]	
MW ± SD	4,5 ± 0,55
Median (Spanne)	4,5 (4-5)
Körpergewicht [kg]	
MW ± SD	6,9 ± 0,7
Median (Spanne)	6,9 (5,9-7,9)
Körpergröße [cm]	
MW ± SD	65,2 ± 3,4
Median (Spanne)	64,1 (61,2-70,0)
Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße [Perzentil]	
MW ± SD	30,7 ± 28,7
Median (Spanne)	25,4 (4-81)
BMI [kg/m ²]	
MW ± SD	16,19 ± 1,17
Median (Spanne)	16,25 (14,87-18,16)
Körpergröße z-Score	
MW ± SD	-0,65 ± 0,98
Median (Spanne)	-0,77 (-1,92-0,98)
Körpergewicht z-Score	
MW ± SD	-0,12 ± 1,71
Median (Spanne)	-0,54 (-1,99-2,79)
z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße	
MW ± SD	-0,66 ± 0,97
Median (Spanne)	-0,67 (-1,72-0,88)
Abstammung, n (%)	
kaukasisch	6 (100,0)
Ethnie, n (%)	
nicht hispanisch	6 (100,0)
Region, n (%)	
Nordamerika	4 (66,7)
Europa	2 (33,3)

VX15-770-124, Part B, Safety Set	IVA 25 mg (N=6)
CFTR-Genotyp, n (%)	
G551D/DEL508	4 (66,7)
G551D/N1303K	1 (16,7)
R117H/DEL508	1 (16,7)
Therapie- und Studienabbrüche	
Therapieabbruch, n (%)	0
Studienabbruch, n (%)	0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.1.1.1.b3, 14.1.2.b3 und 14.1.3.1.b3 im Studienbericht [85]	

Tabelle 4-42: Vor- und Begleittherapien (VX15-770-124, Part B) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX15-770-124, Part B, FAS	IVA 25 mg (N=6)
CF-bezogene Medikation (insgesamt)^a	
Laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn, n (%)	
ja	6 (100,0)
nein	0
Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24, n (%)	
ja	6 (100,0)
nein	0
Antibiotika (insgesamt)	
Laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, n (%)	
ja	2 (33,3)
nein	4 (66,7)
Antibiotikatherapie während der Studie, n (%)	
von allen Patienten:	
ja	3 (50,0)
nein	3 (50,0)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotikatherapie bekamen:	
ja	1 (25,0)
nein	3 (75,0)
i.v. Antibiotika	
Laufende i.v. Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, n (%)	
ja	0
nein	6 (100,0)
i.v. Antibiotikatherapie während der Studie, n (%)	
von allen Patienten:	
ja	0
nein	6 (100,0)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine i.v. Antibiotikatherapie bekamen:	
ja	0
nein	6 (100,0)
Inhalative Medikation (insgesamt)^b	
Laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn, n (%)	
ja	2 (33,3)
nein	4 (66,7)
Patienten, die während der Studie inhalative Medikation bekamen, n (%)	
von allen Patienten:	
ja	2 (33,3)
nein	4 (66,7)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine inhalative Medikation bekamen:	
ja	0
nein	4 (100,0)

VX15-770-124, Part B, FAS	IVA 25 mg (N=6)
Inhalative Mukolytika	
Laufende inhalative Mukolytika zu Studienbeginn, n (%)	
ja	0
nein	6 (100,0)
Patienten, die während der Studie inhalative Mukolytika bekamen, n (%)	
von allen Patienten:	
ja	0
nein	6 (100,0)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine inhalativen Mukolytika bekamen:	
ja	0
nein	6 (100,0)
Bronchodilatoren^c	
Laufende Bronchodilatoren zu Studienbeginn, n (%)	
ja	2 (33,3)
nein	4 (66,7)
Patienten, die während der Studie Bronchodilatoren bekamen, n (%)	
von allen Patienten:	
ja	2 (33,3)
nein	4 (66,7)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine Bronchodilatoren bekamen:	
ja	0
nein	4 (100,0)
Physiotherapie	
Laufende Physiotherapie zu Studienbeginn, n (%)	
ja	5 (83,3)
nein	1 (16,7)
Patienten, die während der Studie Physiotherapie bekamen, n (%)	
von allen Patienten:	
ja	5 (83,3)
nein	1 (16,7)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine Physiotherapie bekamen:	
ja	0
nein	1 (100,0)
<p>a: Antibiotika zur systemischen Anwendung (intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral, inhalativ); inhalative Mukolytika; inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (Bronchodilatoren); Antidiabetika; Gallen und Lebertherapien; Mittel gegen Obstipation; Prokinetika; Digestiva, einschl. Enzyme; allgemeine Diätetika</p> <p>b: Inhalative Mukolytika oder inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (Bronchodilatoren)</p> <p>c: Inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Studie VX15-770-124 [103]</p>	

Zusammenfassende Beschreibung der Studie VX15-770-124

Die Studie VX15-770-124 ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase-III-Studie, in der die Behandlung mit Ivacaftor bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 0 bis <24 Monaten mit CF und einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens untersucht wurde: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (in Regionen, in denen Ivacaftor für Kinder mit R117H-CFTR-Mutation zugelassen war, konnten diese auch eingeschlossen werden).

Die Studie umfasst zwei separate Teile (Part A und Part B), die sich hinsichtlich der Behandlungsdauer und der erhobenen Endpunkte unterscheiden. Part A der Studie umfasst eine Untersuchung der Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor im Rahmen einer viertägigen Ivacaftor-Behandlung sowie einer nachfolgenden Visite an Tag 5 und eines telefonischen Follow-Up 2 Wochen nach Behandlungsbeginn. In Part B erfolgte eine Behandlung mit Ivacaftor über 24 Wochen, wobei neben der Sicherheit und Pharmakokinetik auch die Wirksamkeit von Ivacaftor untersucht wurde. Die Teilnehmer wurden bis zu einer Follow-Up-Visite 4 Wochen nach Behandlungsende nachbeobachtet. Zusätzlich war in beiden Studienteilen 8 Wochen (Part A) bzw. 24 Wochen (Part B) nach Behandlungsende eine ophthalmologische Untersuchung vorgesehen.

Die Studiendurchführung erfolgt sequenziell; in den beiden Studienteilen werden bzw. wurden nacheinander mehrere verschiedene Kohorten von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unterschiedlicher Altersstufen untersucht.

Relevante Teilpopulationen

Entsprechend der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ivacaftor werden nachfolgend ausschließlich die Kohorten betrachtet, die Säuglinge im relevanten Alter enthalten, d. h. Säuglinge, die zu Studienbeginn ein Alter zwischen 4 und <6 Monaten aufwiesen. Hierbei handelt es sich um die folgenden zwei Kohorten:

- Kohorte 3 (Part A der Studie): Säuglinge im Alter von 3 bis <6 Monaten²¹
- Kohorte 7 (Part B der Studie): Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten

Die Studie VX15-770-124 ist derzeit noch laufend. Jedoch ist die Untersuchung der für diese Nutzenbewertung relevanten Kohorten 3 und 7 bereits vollständig abgeschlossen und die im

²¹ Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse für alle Patienten in Kohorte 3 vollständig dargestellt, obgleich diese auch 2 Säuglinge im Alter <4 Monate enthält. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer in Part A der Studie werden die Ergebnisse der Kohorte 3 im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz betrachtet. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert aufgrund der längeren Beobachtungsdauer in Part B der Studie primär auf den Ergebnissen aus Kohorte 7. Vor diesem Hintergrund wurde für Kohorte 3 auf post hoc Analysen unter Ausschluss der beiden Kinder im Alter <4 Monate verzichtet.

Dossier dargestellten Nachweise stammen aus einem Interimstudienbericht, der die finalen Ergebnisse für diese Kohorten beinhaltet [85].

Intervention

Alle Säuglinge in den beiden relevanten Kohorten mussten ein Mindestgewicht von 5 kg aufweisen. In Part A erhielten die Säuglinge zweimal täglich Ivacaftor (als Granulat) in einer körperrgewichtabhängigen Dosierung: 25 mg pro Gabe bei einem Körpergewicht <7 kg und 50 mg pro Gabe bei einem Körpergewicht zwischen ≥ 7 und <14 kg (bei einem Körpergewicht ≥ 14 kg war im Studienprotokoll eine Dosis von 75 mg definiert, wobei diese Dosierung in Kohorte 3 keine Anwendung fand). In Part B erhielten alle Säuglinge bei einem Körpergewicht ≥ 5 kg eine Dosis von 25 mg zweimal täglich. Diese Dosis wurde während der Behandlung bis zum Erreichen eines Alters von 6 Monaten beibehalten und danach soweit erforderlich, bei jeder Visite an das aktuelle Körpergewicht des Patienten angepasst (analog zu den Vorgaben in Part A).

Studienpopulation

In Part A der Studie wurden insgesamt 6 Patienten eingeschlossen. Ihrem Körpergewicht entsprechend wurden 3 von diesen Patienten der 25 mg Dosisgruppe zugeteilt, die anderen 3 Patienten der 50 mg Dosisgruppe. In Part B der Studie wurden ebenfalls 6 Patienten eingeschlossen, die den Vorgaben entsprechend alle auf eine Dosis von 25 mg zweimal täglich eingestellt wurden.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten in Kohorte A und B sind in Tabelle 4-40 bzw. 4-41 dargestellt. Die Angaben in diesen Tabellen basieren jeweils auf dem Safety Set, das alle Patienten der jeweiligen Kohorte umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Als weitere Analysepopulation war für Part B das Full Analysis Set (FAS) definiert, auf dessen Basis die Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten erfolgte. Das FAS umfasst alle Patienten, die gemäß der Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Safety Set und das FAS sind in der betrachteten Kohorte identisch.

Baseline-Charakteristika in Part A

Bei den eingeschlossenen Säuglingen in Part A der Studie handelt es sich um 4 Jungen und 2 Mädchen mit einem mittleren Alter von 4,2 Monaten (3,3 Monate in der 25 mg Dosisgruppe und 5,0 Monate in der 50 mg Dosisgruppe). Alle 6 Säuglinge waren kaukasischer Abstammung und waren in Nordamerika (N=4) oder Europa (N=2) ansässig.

Das mittlere Körpergewicht der Säuglinge lag in der 25 mg Dosisgruppe bei 5,8 kg (Spanne: 5,3-6,2) und in der 50 mg Dosisgruppe bei 7,8 kg (Spanne: 7, 2-8,1). Insgesamt wiesen die Säuglinge im Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße in Bezug auf ihr Alter und Geschlecht ein mittleres Perzentil von 42 auf (Spanne: 0-77).

Bei allen 6 Säuglingen lag eine G551D-Mutation vor.

Baseline-Charakteristika in Part B

Bei den eingeschlossenen Säuglingen in Part B der Studie handelt es sich um 5 Jungen und 1 Mädchen mit einem mittleren Alter von 4,5 Monaten. Alle 6 Säuglinge waren kaukasischer Abstammung und waren in Nordamerika (N=4) oder Europa (N=2) ansässig.

Das mittlere Körpergewicht der Säuglinge lag bei 6,9 kg (Spanne: 5,9-7,9). Im Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße wiesen die Säuglinge in Bezug auf ihr Alter und Geschlecht ein mittleres Perzentil von 30,7 auf (Spanne: 4-81).

Bei 5 der Säuglinge lag eine G551D-Mutation vor. Ein Säugling wies eine R117H-Mutation auf.

Studien- und Therapieabbrüche

Sowohl in Part A als auch in Part B der Studie schlossen alle Teilnehmer die Behandlung und die vorgesehene Beobachtungsphase vollständig ab. Studien- oder Therapieabbrüche gab es nicht.

Keiner der Säuglinge aus Kohorte 3 wurde nach Abschluss von Part A der Studie zur Teilnahme an Part B in Kohorte 7 eingeschlossen, da alle bereits zu alt für den Einschluss in Kohorte 7 waren. Nach Abschluss der Behandlungsphase wurde 1 Säugling in Kohorte 6 eingeschlossen und 4 Säuglinge sind in die Rollover-Studie VX15-770-126 aufgenommen worden.

Begleitbehandlungen

Angaben zu Begleitbehandlungen sind für Part B der Studie in Tabelle 4-42 dargestellt. Alle 6 Patienten erhielten zu Beginn sowie am Ende von Part B der Studie CF-assoziierte Medikation.

Zu Studienbeginn bestand bei 33,3% der Patienten eine laufende Antibiotikatherapie; im Studienverlauf wurde bei 1 weiteren Patienten eine Antibiotikatherapie initiiert. Intravenöse Antibiotika wurden bei keinem der Säuglinge angewendet. Inhalative Medikation erhielten zu Studienbeginn 33,3% der Teilnehmer. Während der Studie blieb dieser Anteil unverändert. Inhalative Medikation umfasste ausschließlich die Anwendung von Bronchodilatoren; inhalative Mukolytika wurden dagegen von keinem der Säuglinge angewendet. Physiotherapie bekamen zu Studienbeginn 83,3% der Patienten; dieser Anteil blieb im Studienverlauf unverändert.

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 (vgl. Tabelle 4-40 bzw. 4-41). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren. Auch die Versorgung der Patienten in Deutschland erfolgt an spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen. Im Rahmen der Studie wurde Ivacaftor zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen Basistherapie der Patienten verabreicht (siehe vorhergehenden Abschnitt zur Vor- und Begleitmedikation); dies entspricht

ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patienten in Deutschland [104]. Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-43: 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 Interimanalyse – welche a priori definiert war – sind die finalen Ergebnisse der Kohorten 3 und 7, 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 aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	VX15-770-124 Part A	VX15-770-124 Part B
<u>Mortalität</u>		
• Anzahl Todesfälle	ja	ja
<u>Morbidität</u>		
• Veränderung des Körpergewicht z-Scores	nein	ja
• Veränderung des Körpergröße z-Scores	nein	ja
• Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße	nein	ja
• Pulmonale Exazerbationen:		
- Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen und Ereignisrate pro Patientenjahr	nein	ja
- Anzahl der Tage mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr		
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation		
• CF-bedingte Hospitalisierungen:		
- Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen und Ereignisrate pro Patientenjahr	nein	ja
- Anzahl der Tage mit CF-bedingter Hospitalisierung		
- Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung		
• Veränderung der fäkalen Elastase-1		
- Veränderung der fäkalen Elastase-1	nein	ja
- Veränderung der fäkalen Elastase-1 – Responderanalyse		
• Veränderung des IRT	nein	ja
• Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)	ja	ja
• Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß	nein	ja
<u>Sicherheit</u>		
• Anzahl der Patienten mit UE	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit SUE	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren	ja	ja
• Detaildarstellung der UE nach SOC und PT	ja	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – 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 4-45: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl der Todesfälle“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	<p>Angaben zur Anzahl der Todesfälle während der Studie wurden aus den Analysen der UE entnommen. Demnach sind in Part A der Studie alle Ereignisse ab der ersten Dosis bis zum Follow-Up-Telefonat (Tag 14) bzw. bis 28 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten ohne Follow-Up-Telefonat) berücksichtigt; in Part B der Studie sind alle Ereignisse ab der ersten Dosis bis zur Follow-Up-Visite (Woche 28) bzw. bis 28 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten ohne Follow-Up-Visite) berücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der verstorbenen Patienten.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-46: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl der Todesfälle“ – weitere Untersuchungen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
IVA 25 mg	3	0 (0,0)
IVA 50 mg	3	0 (0,0)
Total	6	0 (0,0)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
IVA 25 mg	6	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.2.9.a3 und Tab. 14.3.2.9.b7 im Studienbericht [85]		

Weder in Part A noch in Part B der Studie traten Todesfälle auf (Tabelle 4-46).

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores – 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 4-47: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des Körpergewicht z-Scores“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part B	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte in Part B der Studie zu Baseline sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24). Dabei war vorgegeben, dass die Säuglinge nur eine trockene Windel oder nur trockene Unterwäsche tragen sollten.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Ergänzend wird die mittlere Veränderung über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.</p> <p>Der betrachtete z-Score wurde gemäß WHO Child Growth Standards für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet (es handelt sich um einen in Bezug auf Alter und Geschlecht standardisierten z-Score): http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die relevante Alterskohorte in Part B (Kohorte 7) präsentiert. Den Analysen liegt das FAS zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergewicht z-Scores“ – weitere Untersuchungen

Studie	Baseline		Woche 24		Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX15-770-124, Part B, FAS						
IVA 25 mg	6	-0,65 ± 0,98	6	0,18 ± 0,97	6	0,82 ± 0,54
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.1.b7 im Studienbericht [85]						

Der Körpergewicht z-Score lag zu Baseline innerhalb des normalen Bereichs (innerhalb 1 SD vom Referenzpopulation-Median), aber unterhalb des Medians der Referenzpopulation. Der Wert erhöhte sich während der Behandlung mit Ivacaftor im Mittel (\pm SD) von $-0,65 (\pm 0,98)$ zu Baseline auf $0,18 (\pm 0,97)$ zu Woche 24 (Tabelle 4-48). Das Körpergewicht lag somit nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor oberhalb des 50. Perzentils der altersnormierten Allgemeinbevölkerung und zeigte gegenüber den Ausgangswerten eine numerische Verbesserung.

Abbildung 4-9 zeigt die mittlere Veränderung des Körpergewicht z-Scores über die einzelnen Studienvisiten in Part B.

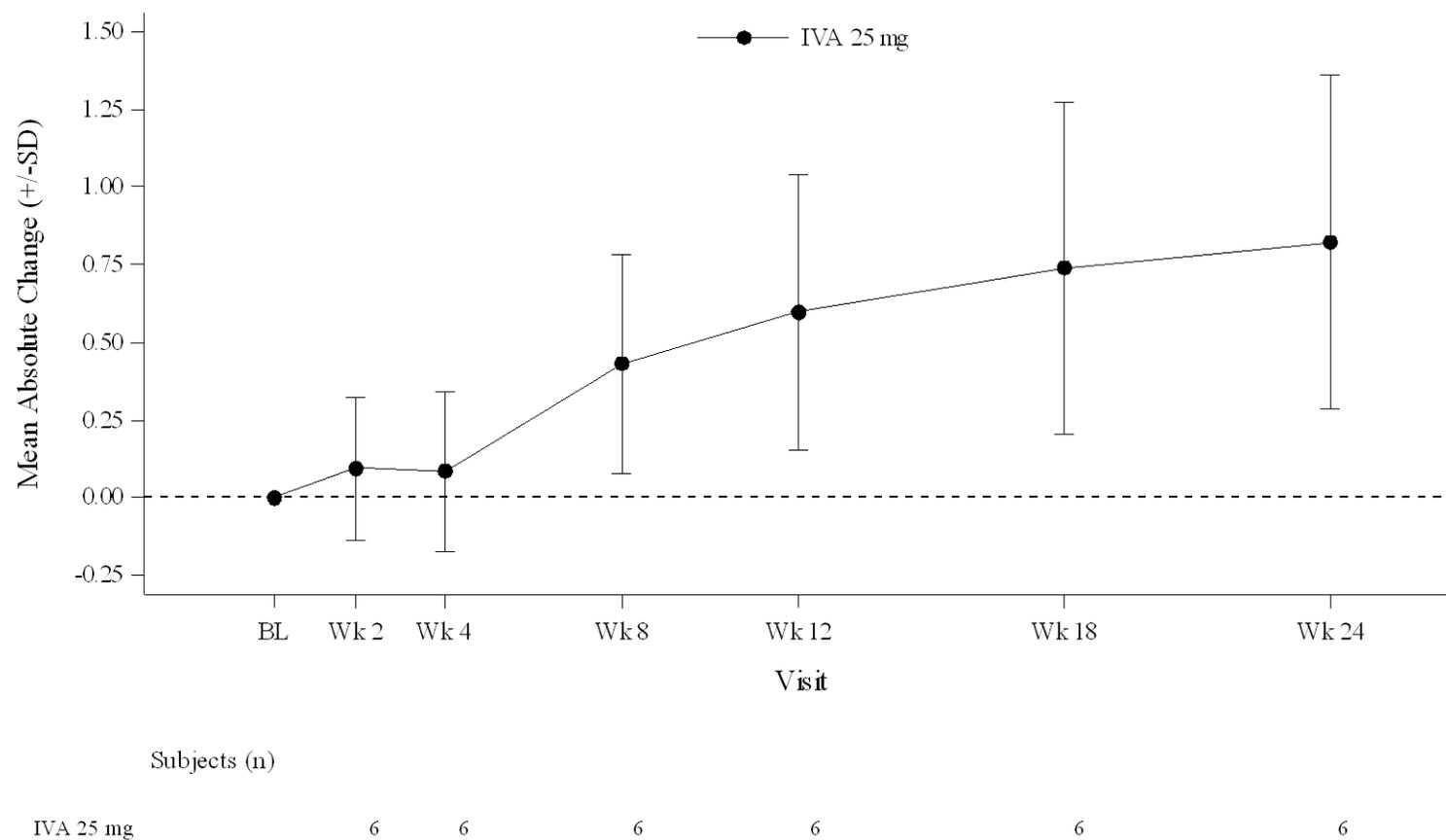


Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung des Körpergewicht z-Scores – Studie VX15-770-124, Part B, FAS
 Quelle: Fig. 14.2.2.1.4.b7 im Studienbericht [85]

4.3.2.3.3 Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores – 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 4-49: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des Körpergröße z-Scores“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part B	<p>Die Messung der Körpergröße erfolgte in Part B der Studie zu Baseline sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24). Dabei war vorgegeben, dass die Kinder nur eine Windel oder Unterwäsche tragen sollten.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Ergänzend wird die mittlere Veränderung über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.</p> <p>Der betrachtete z-Score wurde gemäß WHO Child Growth Standards für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet (es handelt sich um einen in Bezug auf Alter und Geschlecht standardisierten z-Score):</p> <p>http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die relevante Alterskohorte in Part B (Kohorte 7) präsentiert. Den Analysen liegt das FAS zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des Körpergröße z-Scores“ – weitere Untersuchungen

Studie	Baseline		Woche 24		Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX15-770-124, Part B, FAS						
IVA 25 mg	6	-0,12 ± 1,71	6	0,44 ± 1,59	6	0,56 ± 0,86
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.1.b7 im Studienbericht [85]						

Der Körpergröße z-Score lag zu Baseline innerhalb des normalen Bereichs (innerhalb 1 SD vom Referenzpopulation-Median), aber unterhalb des Medians der Referenzpopulation. Der Wert erhöhte sich während der Behandlung mit Ivacaftor im Mittel (\pm SD) von $-0,12 (\pm 1,71)$ zu Baseline auf $0,44 (\pm 1,59)$ zu Woche 24 (Tabelle 4-50). Die Körpergröße lag somit nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor oberhalb des 50. Perzentils der altersnormierten Allgemeinbevölkerung und zeigte gegenüber den Ausgangswerten eine numerische Verbesserung.

Abbildung 4-10 zeigt die mittlere Veränderung des Körpergröße z-Scores über die einzelnen Studienvisiten in Part B.

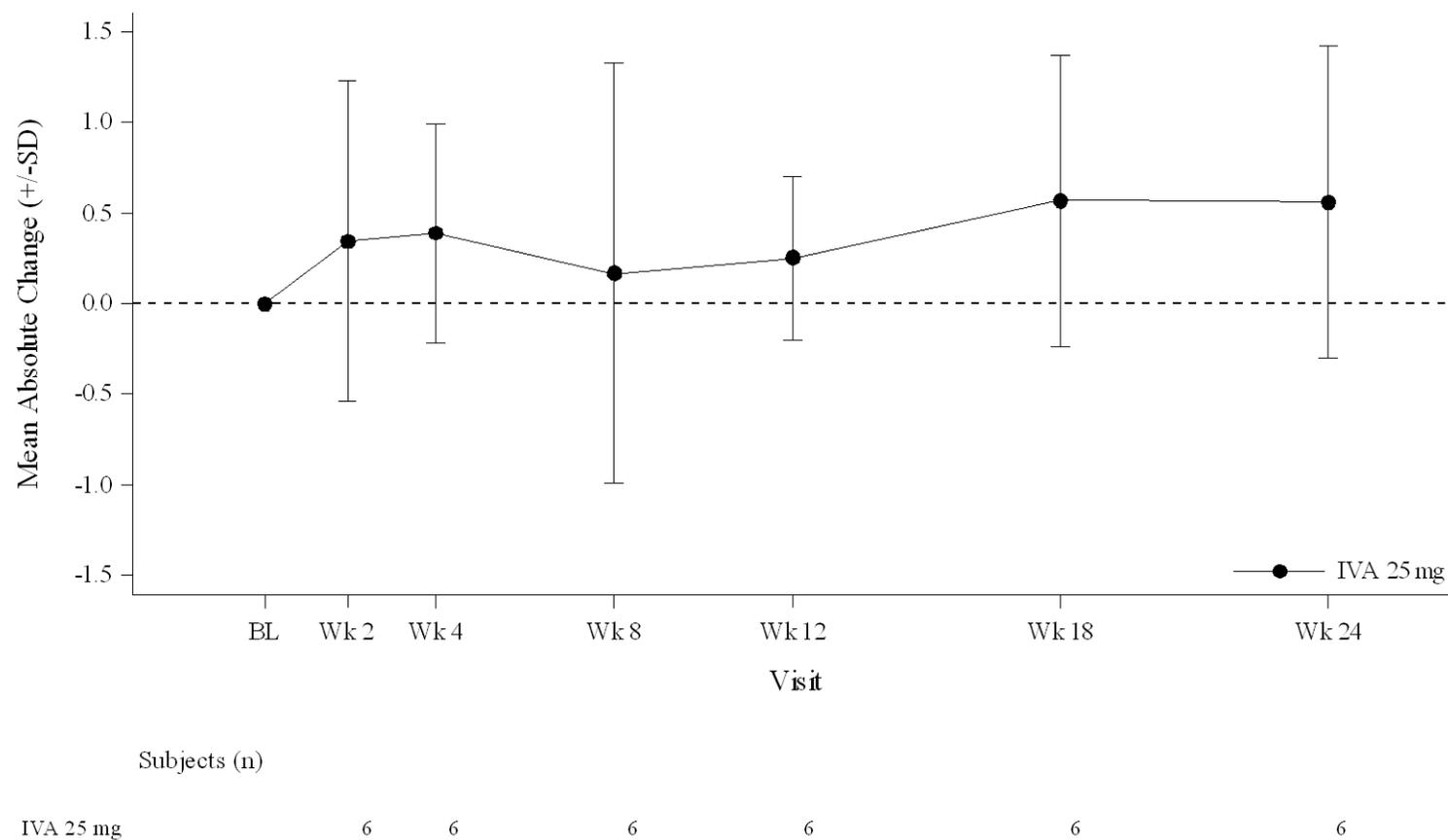


Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des Körpergröße z-Scores – Studie VX15-770-124, Part B, FAS
 Quelle: Fig. 14.2.2.1.5.b7 im Studienbericht [85]

4.3.2.3.4 Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße – 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 4-51: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part B	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte in Part B der Studie zu Baseline sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24). Dabei war vorgegeben, dass die Kinder nur eine trockene Windel oder nur trockene Unterwäsche tragen sollten.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Ergänzend wird die mittlere Veränderung über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.</p> <p>Der betrachtete z-Score wurde gemäß WHO Child Growth Standards für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet (es handelt sich um einen in Bezug auf Körpergröße, Alter und Geschlecht standardisierten z-Score des Körpergewichts):</p> <p>http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die relevante Alterskohorte in Part B (Kohorte 7) präsentiert. Den Analysen liegt das FAS zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-52: Ergebnisse für „Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße“ – weitere Untersuchungen

Studie	Baseline		Woche 24		Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD
VX15-770-124, Part B, FAS						
IVA 25 mg	6	-0,66 ± 0,97	6	0,02 ± 0,53	6	0,68 ± 1,12
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.1.b7 im Studienbericht [85]						

Der z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße lag zu Baseline innerhalb des normalen Bereichs (innerhalb 1 SD vom Referenzpopulation-Median), aber unterhalb des Medians der Referenzpopulation. Der Wert erhöhte sich während der Behandlung mit Ivacaftor im Mittel (\pm SD) von $-0,66 (\pm 0,97)$ zu Baseline auf $0,02 (\pm 0,53)$ zu Woche 24 (Tabelle 4-52). Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der z-Scores für Körpergröße und Körpergewicht, die über 24 Wochen jeweils beide eine Verbesserung zeigten und insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie sprechen.

Abbildung 4-11 zeigt die mittlere Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße über die einzelnen Studienvisiten in Part B.

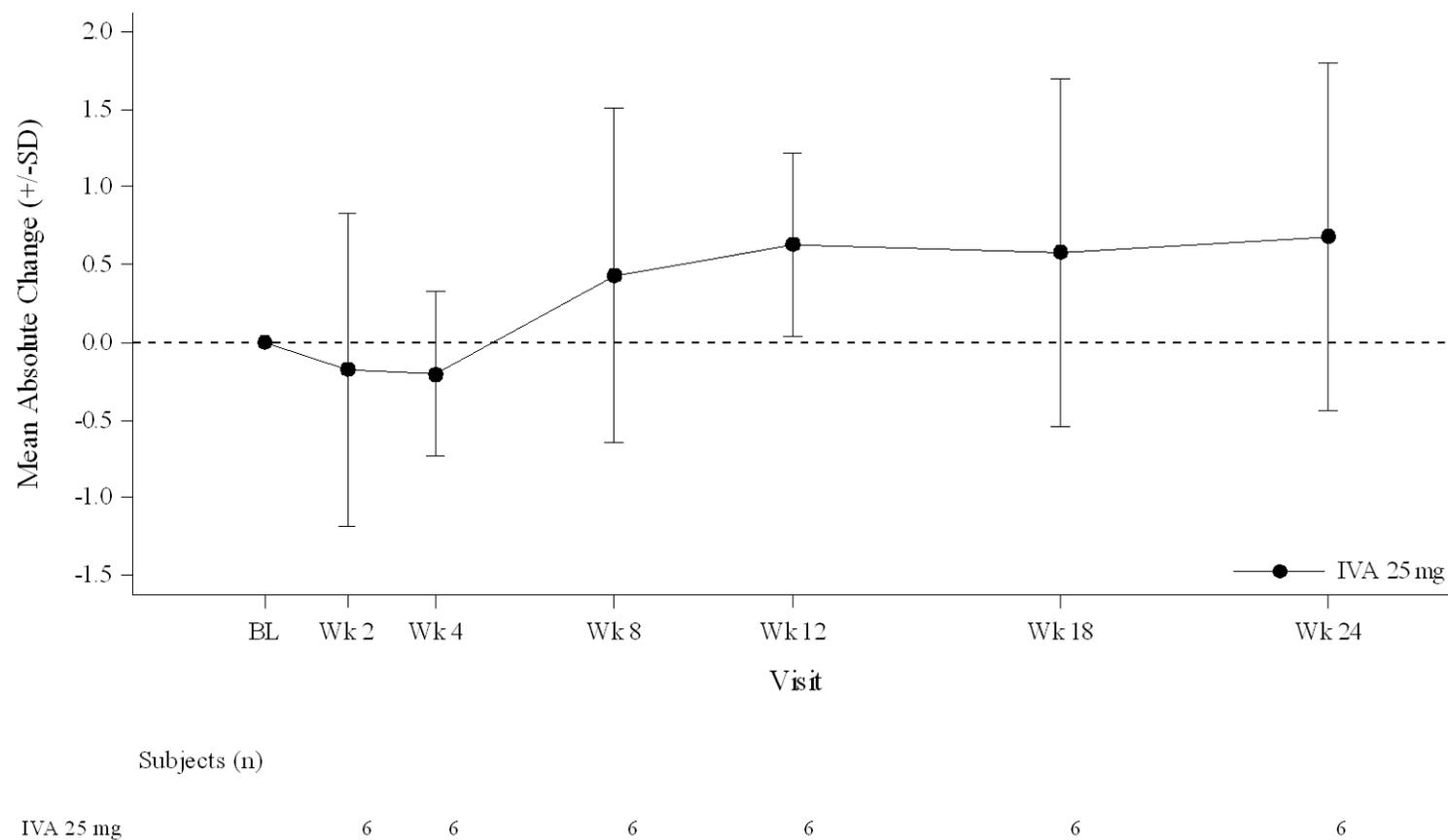


Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße – Studie VX15-770-124, Part B, FAS

Quelle: Fig. 14.2.2.1.5.b7 im Studienbericht [85]

4.3.2.3.3.5 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 4-53: Operationalisierung von „Morbidität: Pulmonale Exazerbationen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part B	<p>Pulmonale Exazerbationen wurden in Part B der Studie während der Behandlungsphase durchgängig bis zur letzten Dosis erfasst (in Part A der Studie erfolgte keine entsprechende Erfassung pulmonaler Exazerbationen).</p> <p>Das Auftreten einer pulmonalen Exazerbation war definiert als Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhaliert oder i.v.) in Verbindung mit mindestens einem der in der folgenden Liste dargestellten Befunde:^a</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Blutsauerstoffsättigung <90% in geschlossenen Räumen oder $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden sechs 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>Der jeweilige Befund musste im Zeitraum von maximal 3 Tagen vor dem Beginn der Antibiotikatherapie und dem Ende der Antibiotikatherapie liegen.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung basiert auf folgenden Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen über 24 Wochen; Gesamtzahl pulmonaler Exazerbationen über 24 Wochen (Summe der Ereignisse aller Patienten); und Ereignisrate pro Patientenjahr (Gesamtzahl Ereignisse * 365,25 / Summe der Beobachtungsdauer aller Patienten [Tage]) • Anzahl der Tage mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr (kumulative Dauer aller pulmonalen Exazerbationen pro Patient * 365,25 / Beobachtungsdauer pro Patient [Tage]; analysiert anhand deskriptiver Statistiken) • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Kaplan-Meier-Analyse) <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die relevante Alterskohorte in Part B (Kohorte 7) präsentiert. Den Analysen liegt das FAS zugrunde.</p>
	<p>a: Zusätzlich wurde in den Studienunterlagen eine weitere Definition berücksichtigt, bei der strengere Bedingungen erfüllt sein mussten: Hierbei musste die Antibiotikabehandlung in Verbindung mit mindestens einem der ersten drei Befunde in der dargestellten Liste oder in Verbindung mit mindestens zwei der übrigen sechs Befunde in der dargestellten Liste auftreten. In Übereinstimmung mit vorhergehenden Nutzenbewertungen und unter Berücksichtigung der sehr geringen Anzahl pulmonaler Exazerbationen in der relevanten Alterskohorte wird im vorliegenden Dossier ausschließlich die weniger strenge Definition herangezogen (entsprechend der hier nicht dargestellten strengeren Definition wurde in der relevanten Alterskohorte in Part B der Studie nur 1 pulmonale Exazerbation verzeichnet [85]).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 nachfolgenden Tabellen entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Morbidity: Pulmonale Exazerbationen“ (Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen) – weitere Untersuchungen

Studie	N	Studiendauer [Tage]	Patienten mit Ereignis N (%)	Anzahl Ereignisse (Ereignisrate pro Patientenjahr)
VX15-770-124, Part B, FAS				
IVA 25 mg	6	999	2 (33,3)	2 (0,73)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.5.1.b7 im Studienbericht [85]				

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Morbidity: Pulmonale Exazerbationen“ (Anzahl der Tage mit pulmonalen Exazerbationen im Jahr) – weitere Untersuchungen

Studie	N	MW ± SD [Tage]	Median (Spanne) [Tage]
VX15-770-124, Part B, FAS			
IVA 25 mg	6	9,4 ± 14,8	0,0 (0,0-32,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.5.1.b7 im Studienbericht [85]			

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidität: Pulmonale Exazerbationen“ (Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation) – weitere Untersuchungen

Studie	Patienten mit Ereignis über 24 Wochen N (%)	Zensierte Patienten über 24 Wochen N (%)	Median (Kaplan-Meier) [Wochen]	Ereignisfreie Zeit	Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier) [95%-KI]
VX15-770-124, Part B, FAS					
IVA 25 mg (N=6)	2 (33,3)	4 (66,7)	nicht erreicht	2 Wochen 4 Wochen 8 Wochen 12 Wochen 18 Wochen 24 Wochen	1,000 [-; -] 1,000 [-; -] 1,000 [-; -] 0,667 [0,195; 0,904] 0,667 [0,195; 0,904] 0,667 [0,195; 0,904]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.5.2.b7 im Studienbericht [85]					

Pulmonale Exazerbationen traten während der 24-wöchigen Behandlungsphase bei 2 Patienten (33,3%) auf, die jeweils eine pulmonale Exazerbation aufwiesen. Hieraus ergibt sich eine Ereignisrate von 0,73 pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr (Tabelle 4-54).

Die Anzahl an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen belief sich im Mittel über alle Patienten auf 9,4 Tage pro Jahr (Tabelle 4-55).

Die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation wurde nicht erreicht (Tabelle 4-57). Abbildung 4-12 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation.

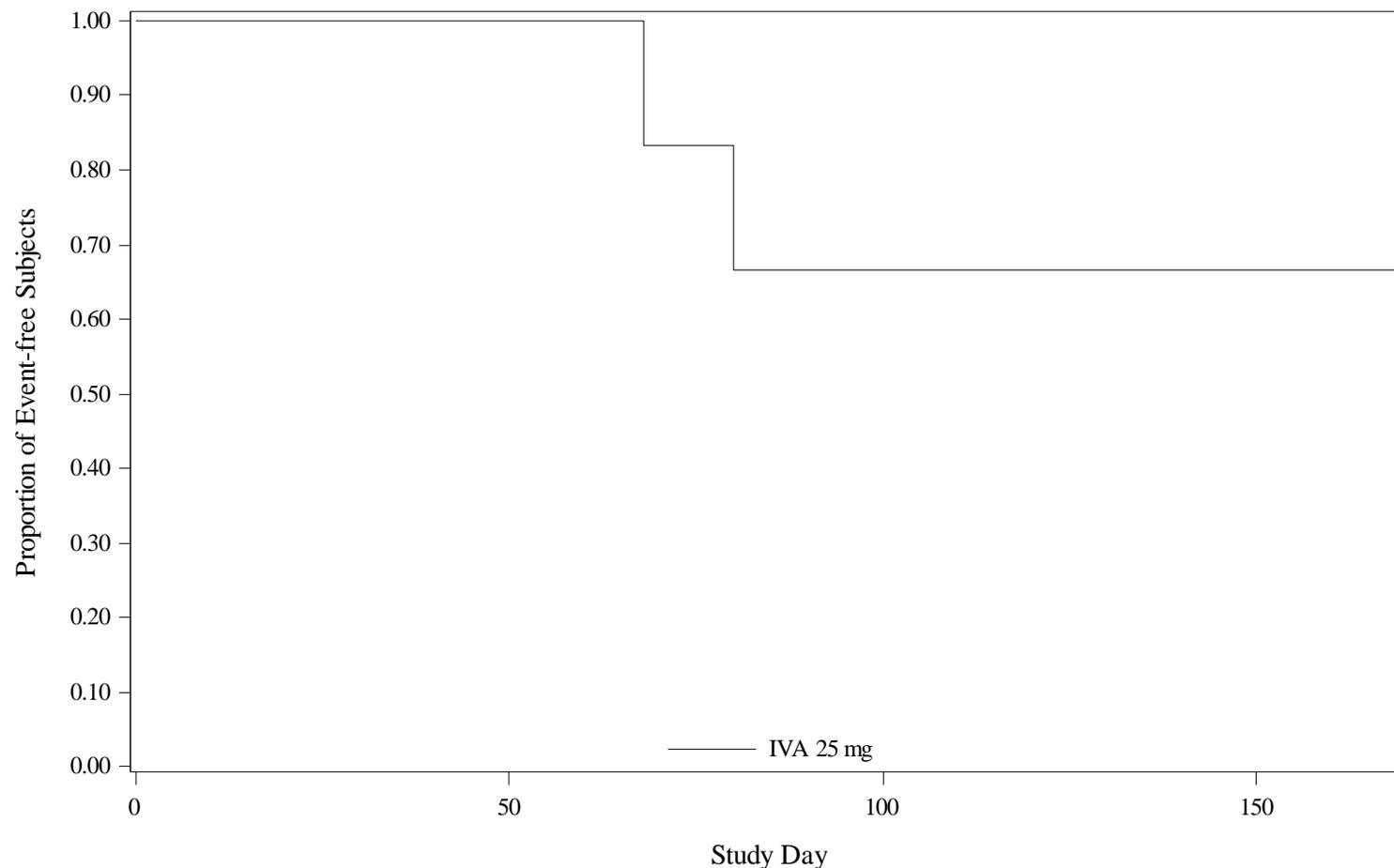


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten CF-bedingten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – Studie VX15-770-124, Part B, FAS

Quelle: Fig. 14.2.2.5.2.1.b7 im Studienbericht [85]

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 4-57: Operationalisierung von „Morbidität: CF-bedingte Hospitalisierungen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part B	<p>CF-bedingte Hospitalisierungen wurden in Part B der Studie während der Behandlungsphase durchgängig bis zur letzten Dosis erfasst. Hierzu wurden die Eltern/Erziehungsberechtigten der Patienten bei jeder Visite zu Datumsangaben und Gründen möglicher Hospitalisierungen befragt (in Part A der Studie erfolgte keine gesonderte Erfassung CF-bedingter Hospitalisierungen).</p> <p>Die Ergebnisdarstellung basiert auf folgenden Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen über 24 Wochen, Gesamtzahl CF-bedingter Hospitalisierungen über 24 Wochen (Summe CF-bedingter Hospitalisierungen aller Patienten) und Ereignisrate der CF-Hospitalisierungen pro Patientenjahr (Gesamtzahl CF-bedingter Hospitalisierungen * 365,25 / Summe der Beobachtungsdauer aller Patienten [Tage]) • Anzahl der Tage mit CF-bedingten Hospitalisierungen pro Jahr (kumulative Dauer aller CF-bedingten Hospitalisierungen pro Patient * 365,25 / Beobachtungsdauer pro Patient [Tage]; analysiert anhand deskriptiver Statistiken) • Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung (Kaplan-Meier-Analyse) <p>Alle vorgelegten Analysen beziehen sich auf ungeplante Hospitalisierungen. Es werden ausschließlich Ergebnisse für die relevante Alterskohorte in Part B (Kohorte 7) präsentiert. Den Analysen liegt das FAS zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 nachfolgenden Tabellen 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: CF-bedingte Hospitalisierungen“ (Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen) – weitere Untersuchungen

Studie	N	Studiendauer [Tage]	Patienten Ereignis N (%)	Anzahl Ereignisse (Ereignisrate pro Patientenjahr)
VX15-770-124, Part B, FAS				
IVA 25 mg	6	999	1 (16,7)	1 (0,37)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.6.1.b7 im Studienbericht [85]				

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Morbidity: CF-bedingte Hospitalisierungen“ (Anzahl der Tage mit CF-bedingten Hospitalisierungen pro Jahr) – weitere Untersuchungen

Studie	N	MW ± SD [Tage]	Median (Spanne) [Tage]
VX15-770-124, Part B, FAS			
IVA 25 mg	6	0,7 ± 1,8	0,0 (0,0-4,3)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.6.1.b7 im Studienbericht [85]			

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Morbidity: CF-bedingte Hospitalisierungen“ (Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung) – weitere Untersuchungen

Studie	Patienten mit Ereignis über 24 Wochen N (%)	Zensierte Patienten über 24 Wochen N (%)	Median (Kaplan-Meier) [Wochen]	Ereignisfreie Zeit	Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier) [95%-KI]
VX15-770-124, Part B, FAS					
IVA 25 mg (N=6)	1 (16,7)	5 (83,3)	nicht erreicht	2 Wochen 4 Wochen 8 Wochen 12 Wochen 18 Wochen 24 Wochen	1,000 [-; -] 0,833 [0,273; 0,975] 0,833 [0,273; 0,975] 0,833 [0,273; 0,975] 0,833 [0,273; 0,975] 0,833 [0,273; 0,975]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.6.2.b7 im Studienbericht [85]					

Während der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte nur 1 CF-bedingte Hospitalisierung bei 1 Patienten (16,7%). Hieraus ergibt sich eine Rate von 0,37 Hospitalisierungen pro Patientenjahr (Tabelle 4-58).

Die Anzahl an Tagen mit CF-bedingten Hospitalisierungen belief sich in im Mittel über alle Patienten auf 0,7 Tage pro Jahr (Tabelle 4-59).

Die mediane Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung wurde nicht erreicht (Tabelle 4-60). Abbildung 4-13 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung.

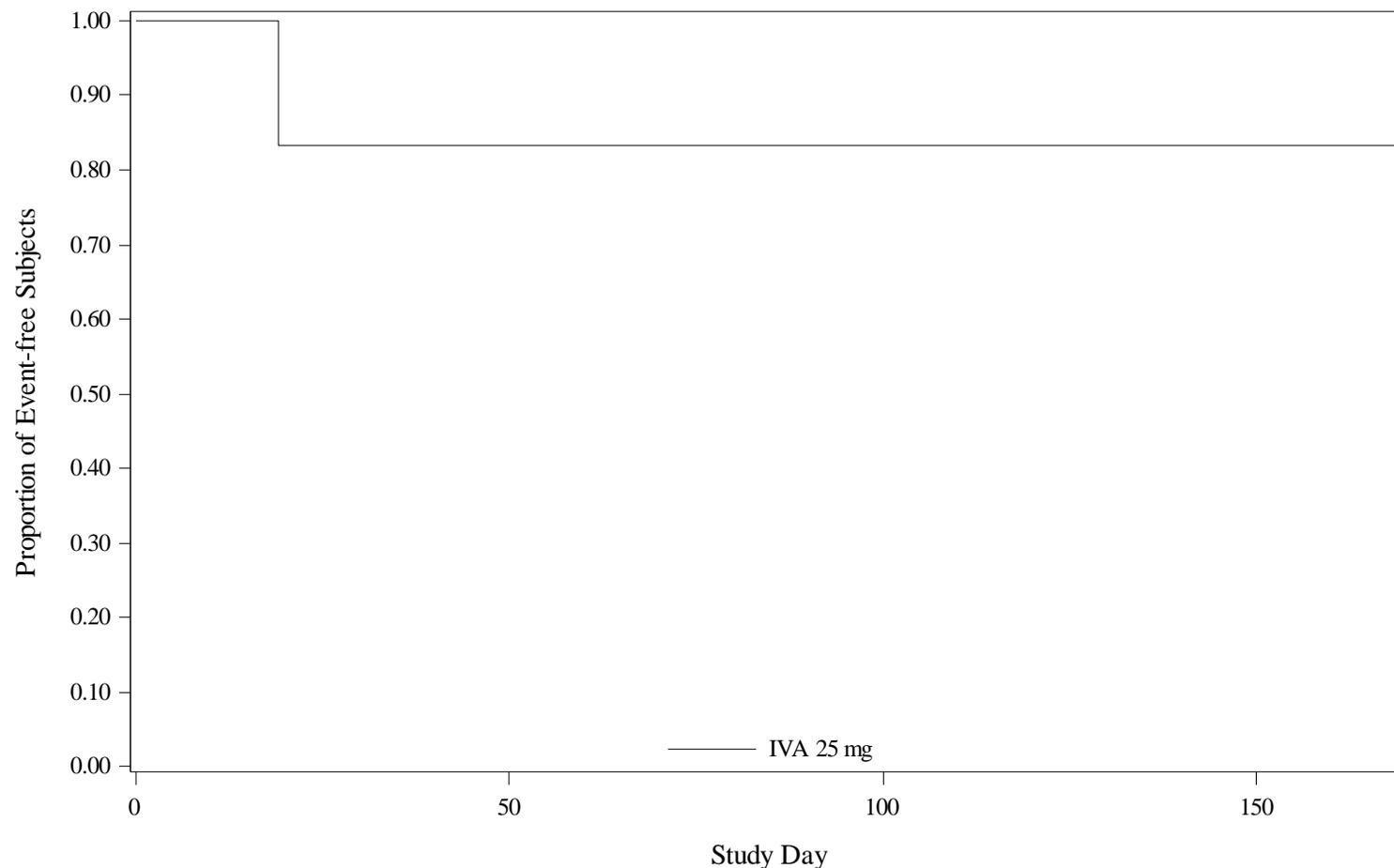


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen – Studie VX15-770-124, Part B, FAS

Quelle: Fig. 14.2.2.6.3.b7 im Studienbericht [85]

4.3.2.3.3.7 Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1 – 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 „Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part B	<p>Stuhlproben zur Bestimmung der fäkalen Elastase-1 wurden in Part B der Studie zu Baseline sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24) gesammelt (in Part A der Studie wurde die fäkale Elastase-1 nicht erhoben). Standardisierte Anweisungen hinsichtlich der Sammlung und dem Umgang mit den Laborproben im Studienzentrum sowie ihrem Transport wurden in einem Handbuch festgelegt.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung basiert auf folgenden Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert; ergänzend: grafische Darstellung des mittleren Verlaufs über alle Studienvisiten sowie grafische Darstellung der individuellen Verlaufskurven über alle Studienvisiten Responderanalyse (Shift-Tabelle): Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit niedrigen ($<50 \mu\text{g/g}$), mittleren (≥ 50 bis $\leq 200 \mu\text{g/g}$) und hohen ($>200 \mu\text{g/g}$) Werten zu Woche 2, 12 und 24, jeweils unterteilt nach der Kategorie zu Studienbeginn. <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die relevante Alterskohorte in Part B (Kohorte 7) präsentiert. Den Analysen liegt das FAS zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 nachfolgenden Tabellen 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 „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1“ – weitere Untersuchungen

Studie	Baseline		Woche 24		Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD [µg/g] ^a	N	MW ± SD [µg/g] ^a	N	MW ± SD [µg/g]
VX15-770-124, Part B, FAS						
IVA 25 mg	5	184,0 ± 190,8	4	398,3 ± 117,5	4	181,0 ± 122,9
a: Werte >500 µg/g wurden als 500 µg/g gewertet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.7.1.b7 im Studienbericht [85]						

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der fäkalen Elastase-1“ (Responderanalyse) – weitere Untersuchungen

Studie	Baseline Ergebnisse [µg/g]	Post-Baseline Ergebnisse [µg/g]				
		<50 n (%)	50 bis 200 n (%)	>200 n (%)	unbekannt n (%)	Gesamt n (%)
VX15-770-124, Part B, FAS						
Woche 2						
IVA 25 mg (N=6)	<50	0	0	0	0	0
	50 bis 200	0	3 (50,0)	0	0	3 (50,0)
	>200	0	0	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)
	unbekannt	0	0	1 (16,7)	0	1 (9,1)
	Gesamt	0	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	6 (100,0)
Woche 12						
IVA 25 mg (N=6)	<50	0	0	0	0	0
	50 bis 200	0	1 (16,7)	2 (33,3)	0	3 (50,0)
	>200	0	0	2 (33,3)	0	2 (33,3)
	unbekannt	0	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)
	Gesamt	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	6 (100,0)
Woche 24						
IVA 25 mg (N=6)	<50	0	0	0	0	0
	50 bis 200	0	0	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)
	>200	0	0	2 (33,3)	0	2 (33,3)
	unbekannt	0	0	0	1 (16,7)	1 (16,7)
	Gesamt	0	0	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.7.2.b7 im Studienbericht [85]						

Die fäkale Elastase-1 gilt als Marker für eine exokrine 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 $<200 \mu\text{g/g}$ zeigen bei Patienten mit CF eine Pankreasinsuffizienz an, Werte von $<50 \mu\text{g/g}$ zeigen eine schwere Pankreasinsuffizienz; Werte $>200 \mu\text{g/g}$ gelten dagegen als hinweisend auf eine Pankreassuffizienz [86, 87].

Bei Studienbeginn lag der Mittelwert (\pm SD) der fäkalen Elastase-1 bei $184,0 (\pm 190,8) \mu\text{g/g}$. Während der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor verbesserte sich die fäkale Elastase-1 der Säuglinge im Mittel (\pm SD) um $181,0 (\pm 122,9) \mu\text{g/g}$ (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63 zeigt die Veränderung der fäkalen Elastase-1 entsprechend dieser Einteilung. Alle Säuglinge, für die eine Messung nach 24 Wochen vorlag, erreichten zu diesem Zeitpunkt eine Pankreassuffizienz, darunter 2 Säuglinge, bei denen zu Studienbeginn eine Pankreasinsuffizienz vorlag.

Abbildung 4-14 zeigt den mittleren Verlauf der fäkalen Elastase-1 über die einzelnen Studienvsiten; Abbildung 4-15 zeigt die individuellen Verläufe für die einzelnen Patienten.

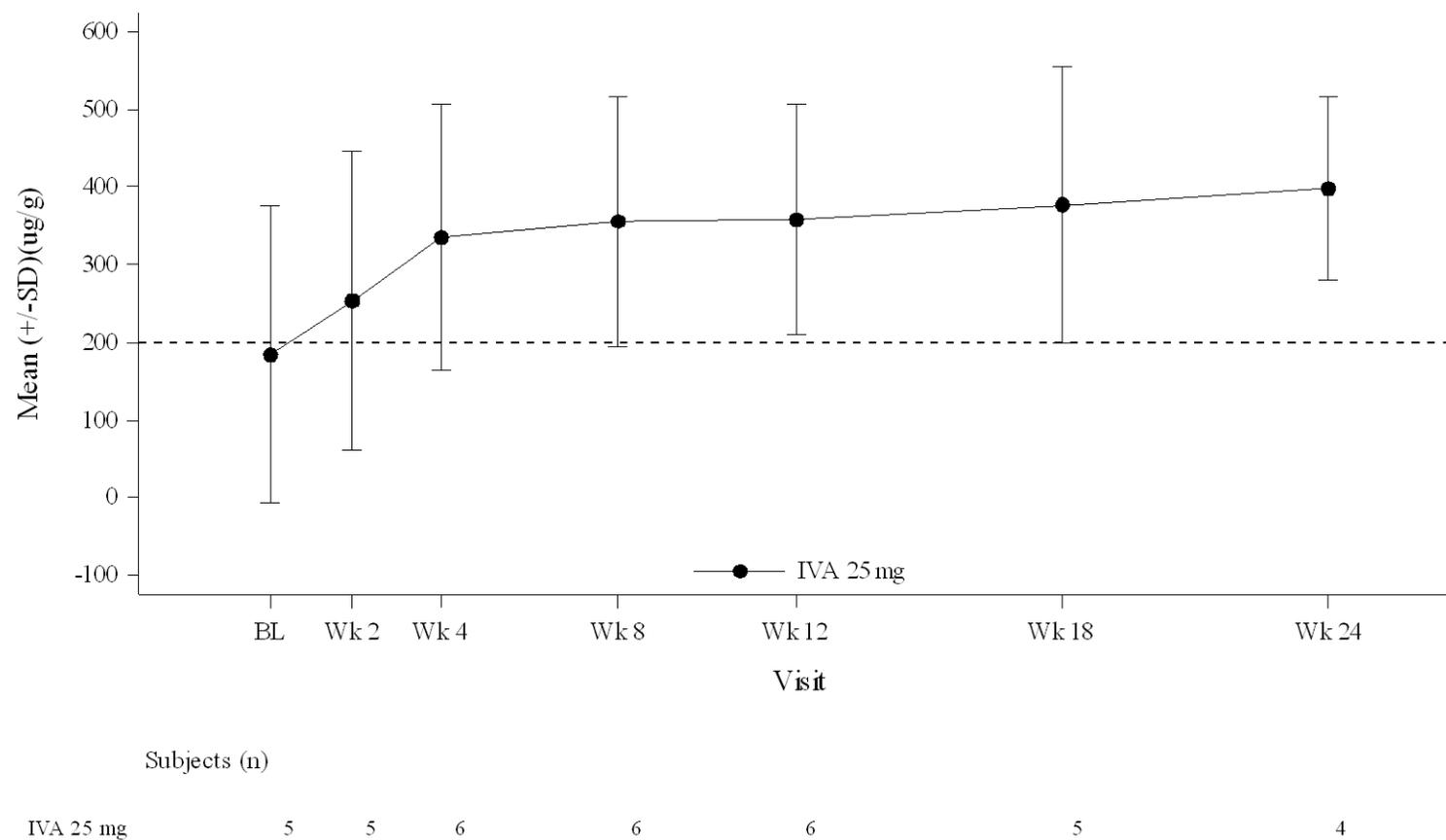


Abbildung 4-14: Mittlerer Verlauf der fäkalen Elastase-1 – Studie VX15-770-124, Part B, FAS
 Quelle: Fig. 14.2.2.7.4.b7 im Studienbericht [85]

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

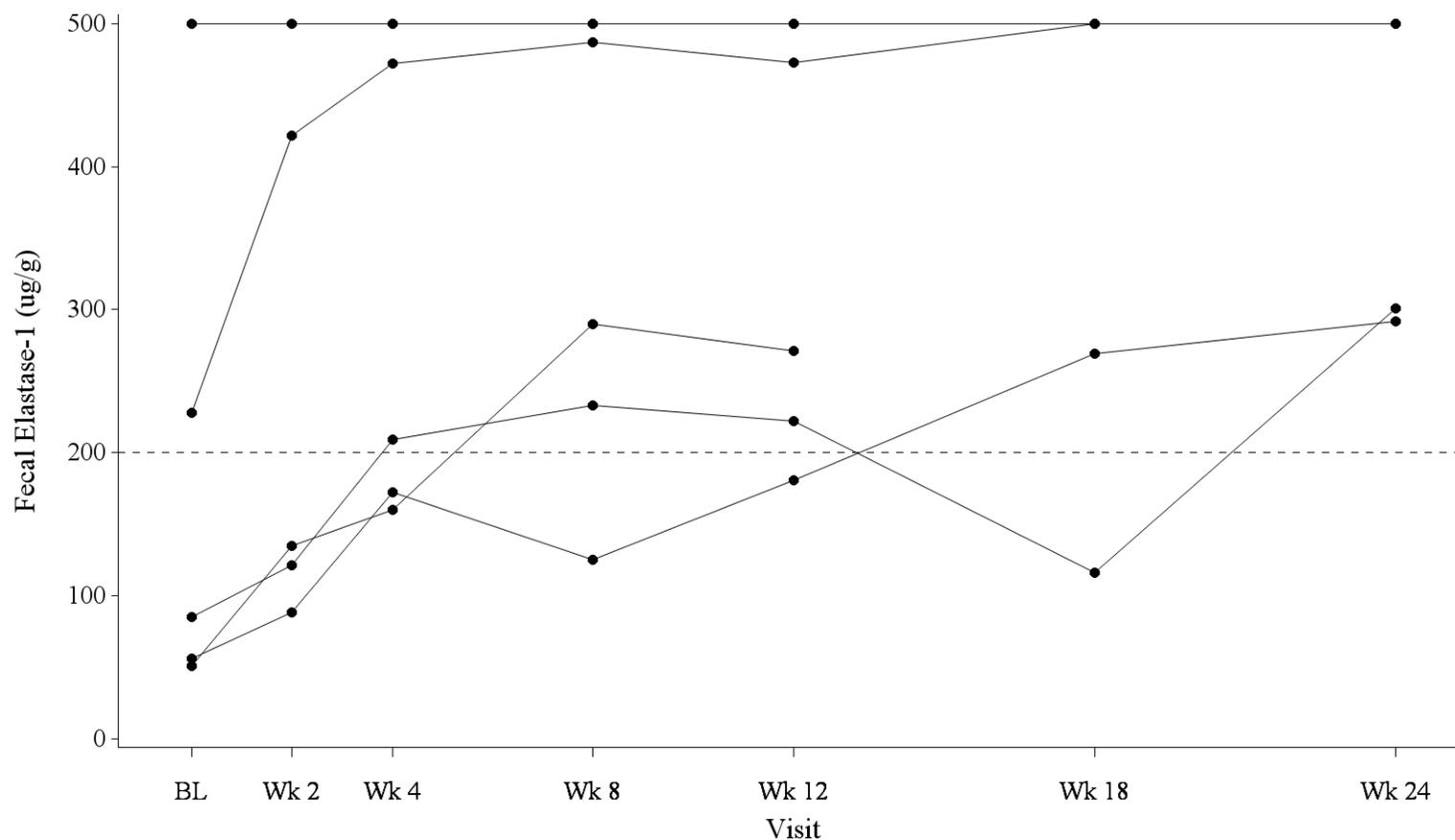


Abbildung 4-15: Individuelle Verläufe der fäkalen Elastase-1 – Studie VX15-770-124, Part B, FAS²²
 Quelle: Fig. 14.2.2.7.3.b7 im Studienbericht [85]

²² Die Linie bei 500 µg/g entspricht 2 Patienten, deren Werte der fäkalen Elastase-1 sich in der Darstellung überdecken.

4.3.2.3.3.8 Morbidität: Veränderung des IRT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des IRT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part B	<p>Die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung des IRT erfolgte in Part B der Studie zu Baseline sowie bei allen geplanten Visiten während der Behandlungsphase (Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24) (in Part A der Studie wurde das IRT nicht erhoben). Standardisierte Anweisungen hinsichtlich der Sammlung und des Umgangs mit den Laborproben im Studienzentrum sowie ihrem Transport wurden in einem Handbuch festgelegt.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung des IRT zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Ergänzend werden der mittlere Verlauf über alle Studienvisiten Studienvisiten sowie die individuellen Verlaufskurven der Patienten über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die relevante Alterskohorte in Part B (Kohorte 7) präsentiert. Den Analysen liegt das FAS zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2

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 4-65: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des IRT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Baseline		Woche 24		Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N	MW ± SD [ng/ml] ^a	N	MW ± SD [ng/ml] ^a	N	MW ± SD [ng/ml]
VX15-770-124, Part B, FAS						
IVA 25 mg	5	1.200,0 ± 0,0	5	724,9 ± 438,2	4	-593,8 ± 402,5
a: Werte von >1.200 ng/ml wurden durch 1.200 ng/ml ersetzt (obere Bestimmungsgrenze des Assays). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.2.2.9.b7 im Studienbericht [85]						

IRT ist bei CF stark erhöht und deutet auf entzündliche Prozesse des Pankreas und resultierenden Pankreasgewebstress hin; aus diesem Grund ist IRT auch der erste Parameter, der beim Neugeborenscreening im Fersenblut gemessen wird. Bei Studienbeginn zeigten alle gemessenen Kinder ein IRT von 1.200 ng/ml (obere Bestimmungsgrenze des Assays). Bei Woche 24 zeigte sich demgegenüber eine mittlere Reduktion (\pm SD) des IRT um 593,8 (\pm 402,5) μ g/g (Tabelle 4-65).

Abbildung 4-16 zeigt den mittleren Verlauf des IRT über die einzelnen Studienvisiten; Abbildung 4-17 zeigt die individuellen Verläufe für die einzelnen Patienten.

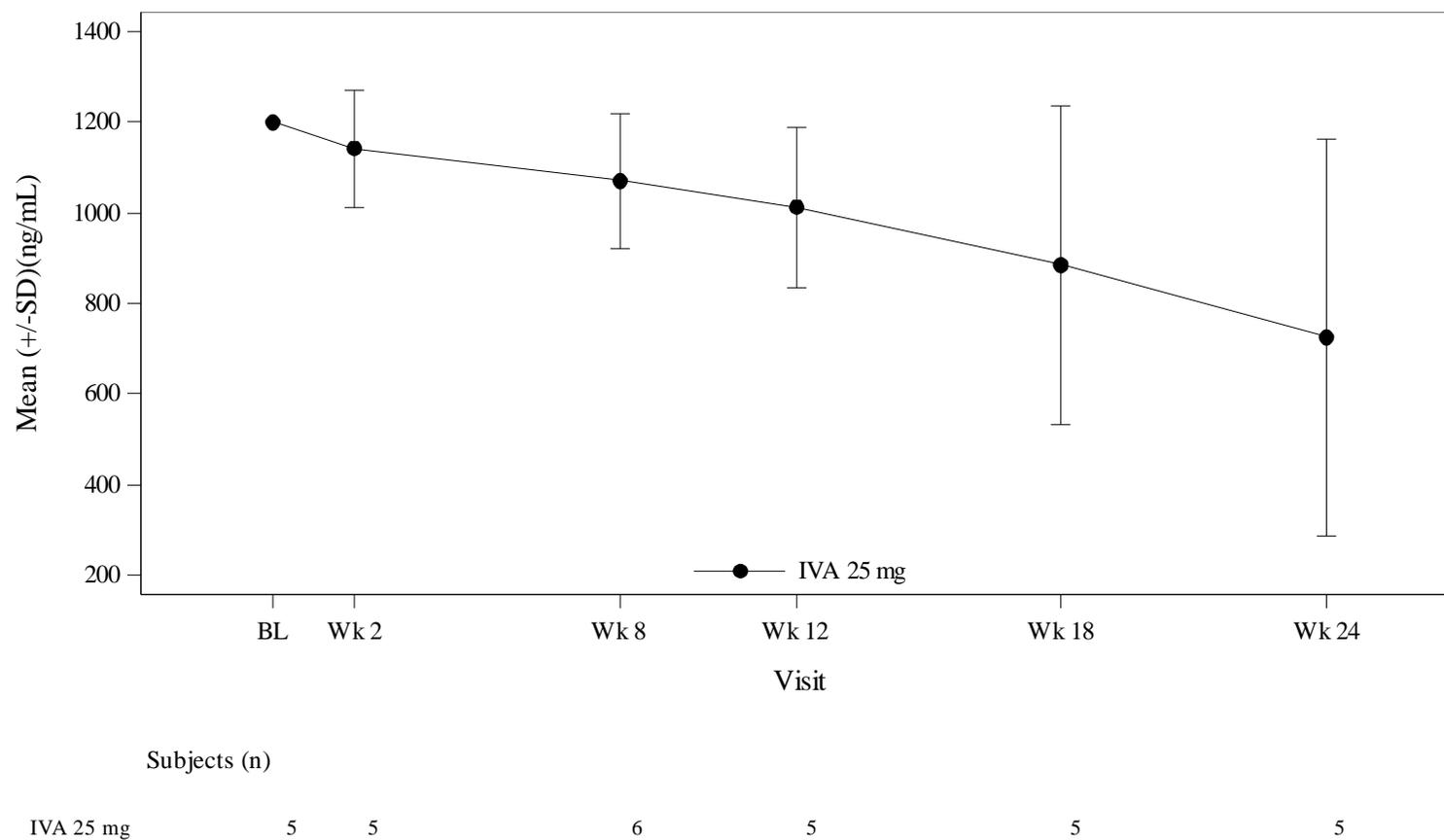


Abbildung 4-16: Mittlerer Verlauf des IRT – Studie VX15-770-124, Part B, FAS

Quelle: Fig. 14.2.2.9.2.b7 im Studienbericht [85]

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

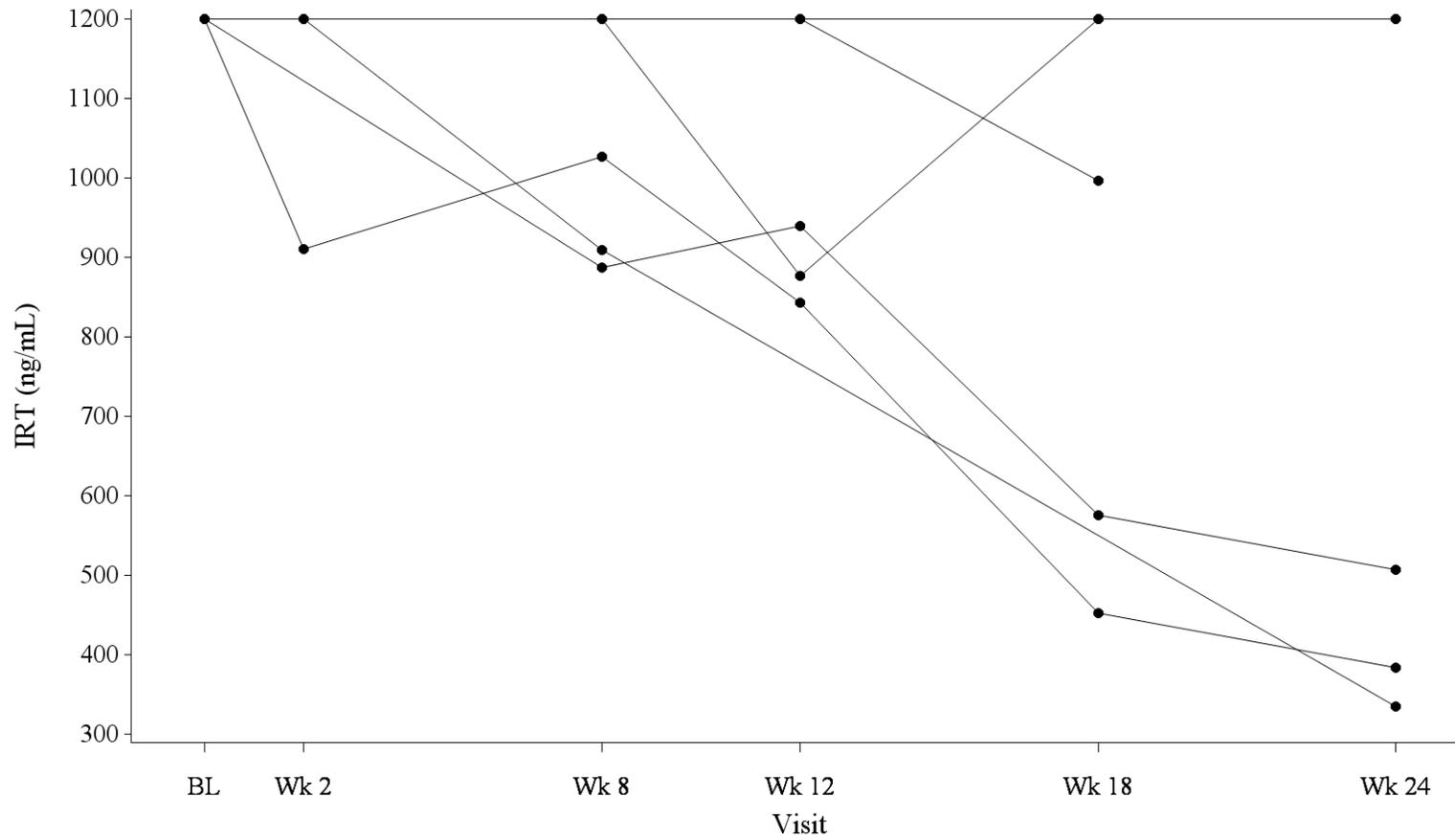


Abbildung 4-17: Individuelle Verläufe des IRT – Studie VX15-770-124, Part B, FAS

Quelle: Fig. 14.2.2.9.1.b7 im Studienbericht [85]

4.3.2.3.3.9 Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	<p>Die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung der Lipase und Amylase erfolgte in Part A der Studie zu Baseline sowie an Tag 5 und in Part B der Studie zu Baseline sowie während der Behandlungsphase zu Woche 2, 8, 12, 18 und 24. Standardisierte Anweisungen hinsichtlich der Sammlung und des Umgangs mit den Laborproben im Studienzentrum sowie ihrem Transport wurden in einem Handbuch festgelegt.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt für beide Parameter anhand der mittleren Veränderung zu Tag 5 (Part A) bzw. Woche 24 (Part B) gegenüber dem Ausgangswert im entsprechenden Part der Studie. Für Part B werden jeweils ergänzend der mittlere Verlauf über alle Studienvisiten sowie die individuellen Verlaufskurven der Patienten über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-67: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme) – weitere Untersuchungen

Studie	Baseline		Tag 5 bzw. Woche 24		Änderung zwischen Baseline und Tag 5 bzw. Woche 24	
	N	MW ± SD [E/l]	N	MW ± SD [E/l]	N	MW ± SD [E/l]
VX15-770-124, Part A, Safety Set						
Lipase						
IVA 25 mg	3	299,33 ± 92,68	3	136,00 ± 46,87	3	-163,33 ± 52,60
IVA 50 mg	3	191,00 ± 148,31	3	74,67 ± 49,17	3	-116,33 ± 101,42
Total	6	245,17 ± 125,52	6	105,33 ± 54,54	6	-139,83 ± 76,71
Amylase						
IVA 25 mg	3	56,3 ± 24,1	3	53,0 ± 18,7	3	-3,3 ± 5,5
IVA 50 mg	3	49,3 ± 31,5	3	50,3 ± 42,9	3	1,0 ± 16,1
Total	6	52,8 ± 25,4	6	51,7 ± 29,6	6	-1,2 ± 11,0
VX15-770-124, Part B, Safety Set						
Lipase						
IVA 25 mg	6	308,83 ± 168,28	6	50,17 ± 32,98	6	-258,67 ± 158,41
Amylase						
IVA 25 mg	6	69,2 ± 30,3	6	58,8 ± 27,4	6	-10,3 ± 37,2
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Tab. 14.3.4.2.a3, Tab. 14.3.4.2.a3, Tab. 14.3.4.2.b7 und Tab. 14.3.4.2.b7 im Studienbericht [85]						

Erhöhte Messwerte der Lipase und Amylase deuten auf Gewebstress oder Entzündungen des Pankreas hin.

In Part A zeigte sich während der viertägigen Behandlungsphase eine numerische Reduktion der Lipase (Tabelle 4-67): Der Mittelwert (± SD) der Lipase lag zu Baseline bei 245,17 (± 125,52) E/l und sank bis Tag 5 auf 105,33 (± 54,54) E/l ab. Die Amylasewerte der Kinder in Part A blieben mit einem Mittelwert (± SD) von 52,8 (± 25,4) E/l zu Baseline und 51,7 (± 29,6) E/l zu Tag 5 weitgehend unverändert.

In Part B zeigte sich ebenfalls eine numerische Reduktion der Lipase während der Behandlungsphase (Tabelle 4-67): Der Mittelwert (± SD) der Lipase lag zu Baseline bei 308,83 (± 168,28) E/l und sank bis Woche 24 auf 50,17 (± 32,98) E/l. Die Amylasewerte der Kinder in Part B blieben mit einem Mittelwert (± SD) von 69,2 (± 30,3) E/l zu Baseline und 58,8 (± 27,4) E/l zu Woche 24 weitgehend unverändert.

Abbildung 4-18 und 4-19 zeigen den mittleren Verlauf der Lipase und Amylase über die einzelnen Visiten in Part B; Abbildung 4-20 und 4-21 zeigen jeweils die individuellen Verläufe für die einzelnen Patienten.

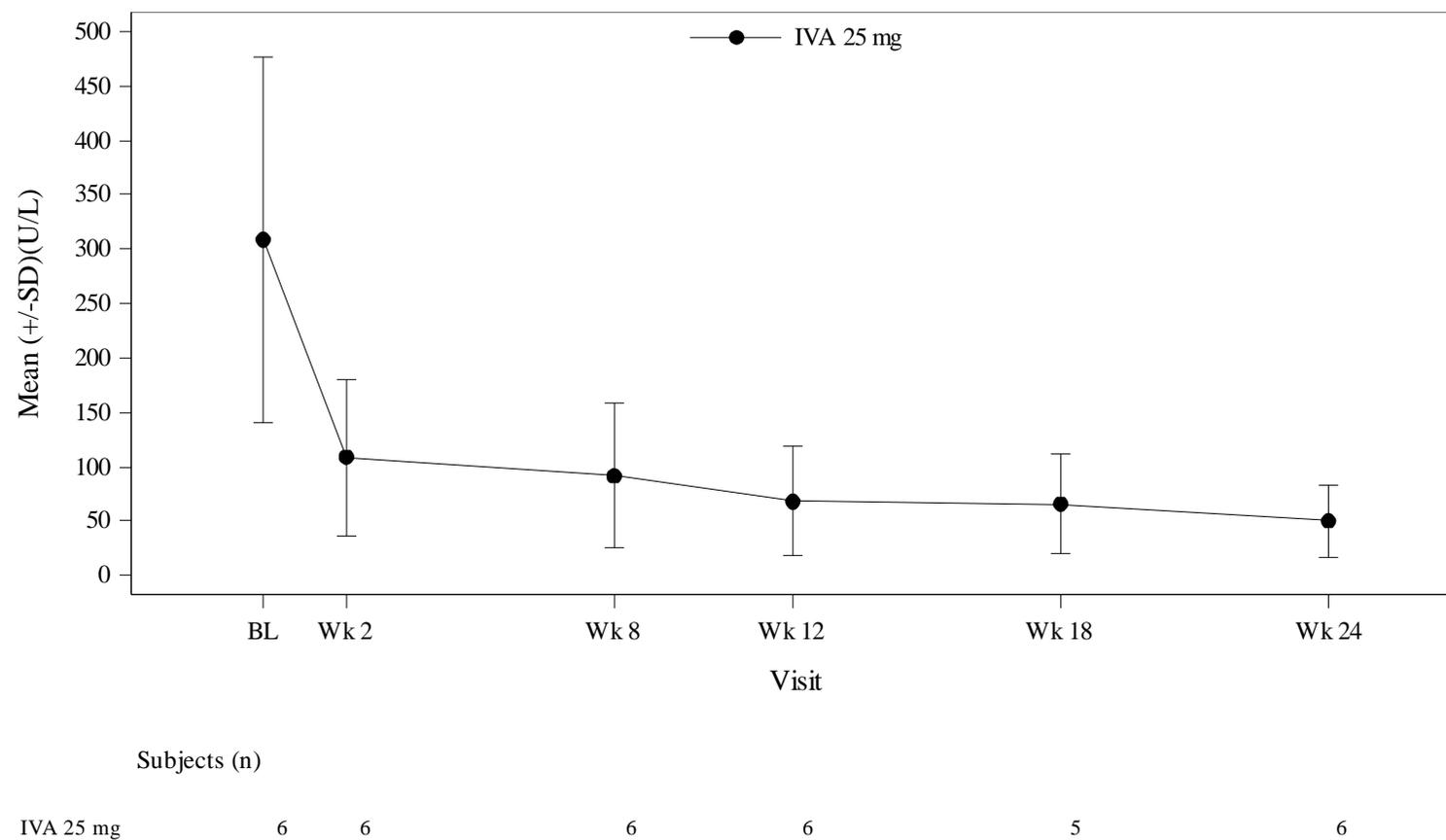


Abbildung 4-18: Mittlerer Verlauf der Lipase – Studie VX15-770-124, Part B, FAS

Quelle: Fig. 14.3.4.2.3.b7 im Studienbericht [85]

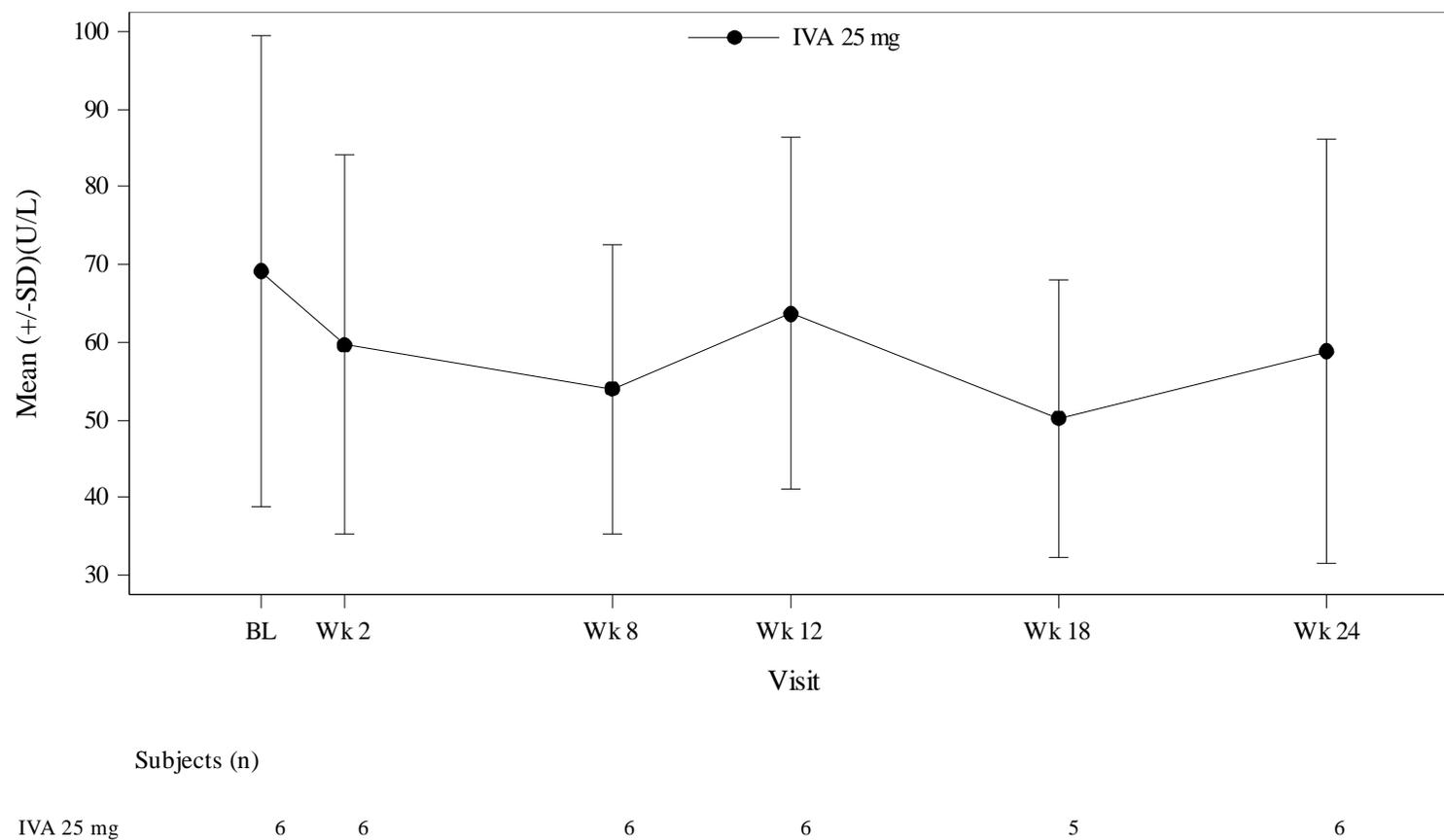


Abbildung 4-19: Mittlerer Verlauf der Amylase – Studie VX15-770-124, Part B, FAS
 Quelle: Fig. 14.3.4.2.6.b7 im Studienbericht [85]

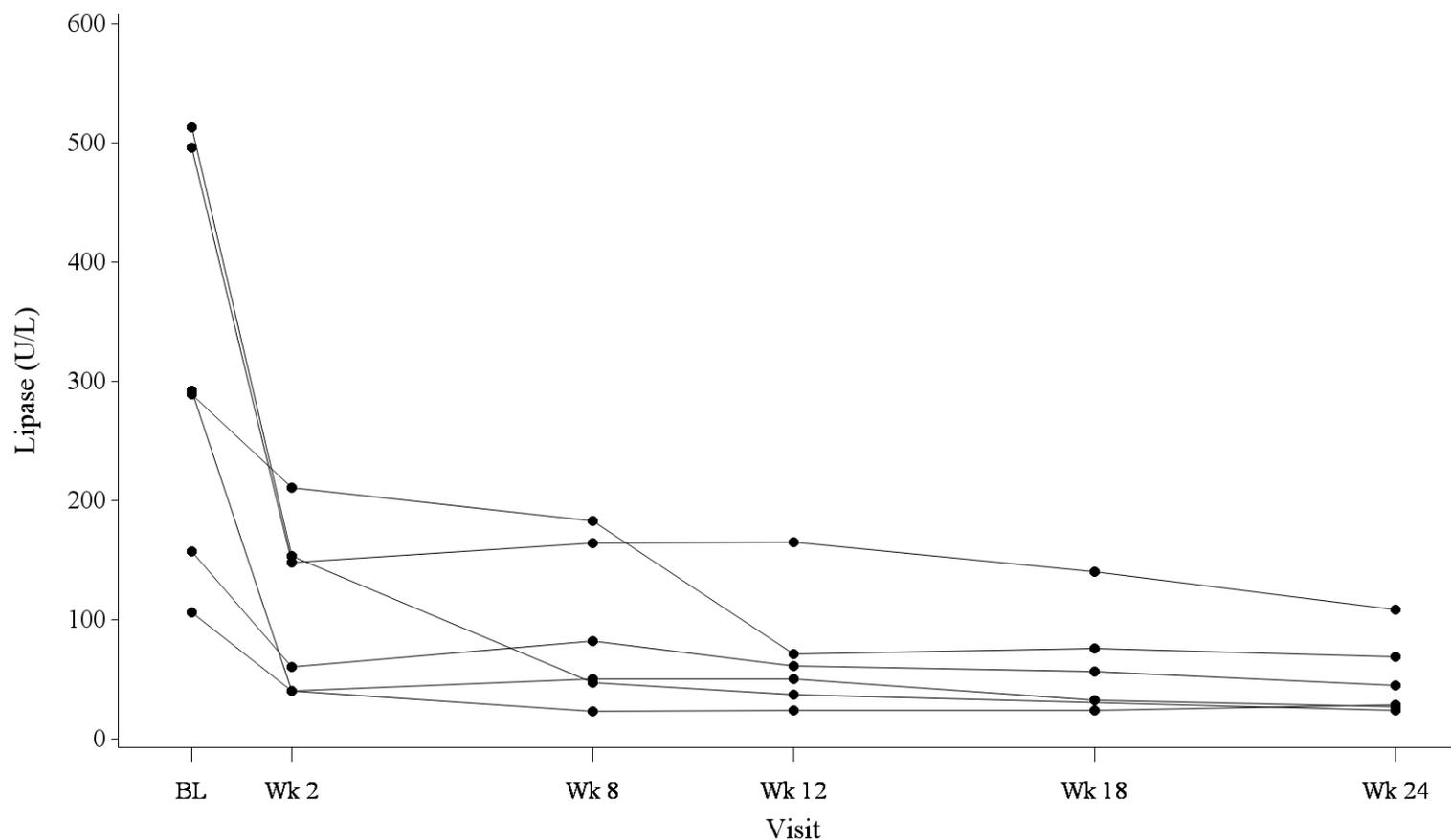


Abbildung 4-20: Individuelle Verläufe der Lipase – Studie VX15-770-124, Part B, FAS

Quelle: Fig. 14.3.4.2.2.b7 im Studienbericht [85]

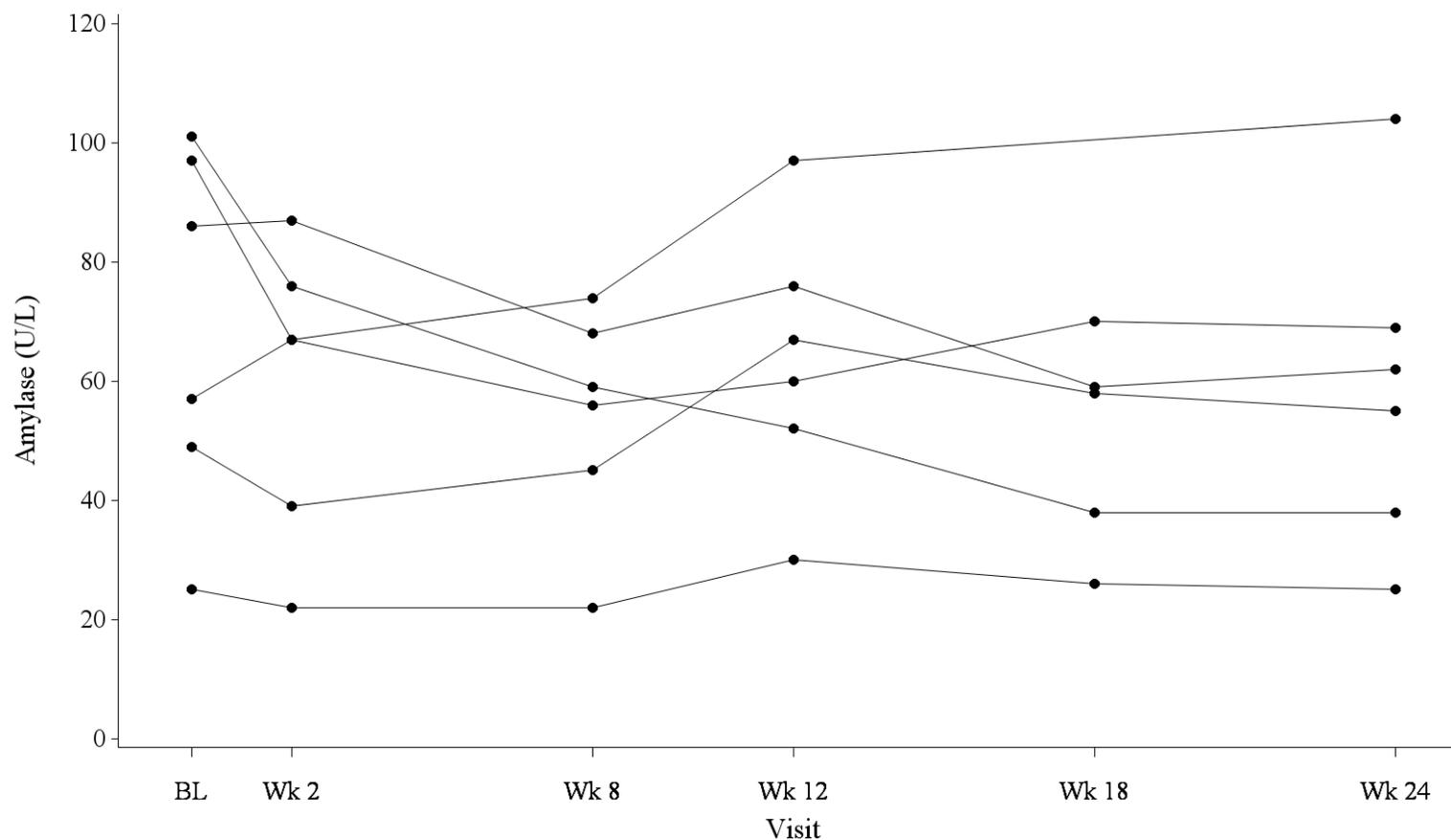


Abbildung 4-21: Individuelle Verläufe der Amylase – Studie VX15-770-124, Part B, FAS

Quelle: Fig. 14.3.4.2.6.b7 im Studienbericht [85]

4.3.2.3.3.10 Morbidität: Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part B	<p>Schweißproben zur Bestimmung der Chlorid-Konzentration im Schweiß wurden in Part B der Studie zu Baseline sowie zu Woche 2, 12 und 24 der Behandlungsphase mit einem hierzu zugelassenen Gerät (Macroduct®, Wescor, Logan Utah [UT]) gesammelt (in Part A der Studie erfolgte keine Verlaufskontrolle des Schweißchlorids). Standardisierte Anweisungen hinsichtlich der Sammlung und des Umgangs mit den Laborproben im Studienzentrum sowie ihrem Transport wurden in einem Handbuch festgelegt. Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chlorid-Konzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, bei der die Bestimmung der Chlorid-Konzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Ergänzend wird der mittlere Verlauf über alle Studienvisiten grafisch dargestellt.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die relevante Alterskohorte in Part B (Kohorte 7) präsentiert. Den Analysen liegt das FAS zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-69: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß“ – weitere Untersuchungen

Studie	Baseline ^a		Woche 24		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, FAS						
IVA 25 mg	6	97,4 ± 16,4	3 ^b	37,7 ± 2,9	3	-50,0 ± 17,3
<p>a: 2 Patienten hatten einen fehlenden Baseline-Wert. Für diese Patienten wurden historische Messungen der Chlorid-Konzentration im Schweiß als Baseline-Werte herangezogen.</p> <p>b: Für 3 Patienten liegt keine Messung zu Woche 24 vor: Bei 1 Patient wurde die Probe nicht eingeholt; bei 2 Patienten war die gesammelte Schweißmenge zu gering.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Tab. 14.2.1.1.b7 im Studienbericht [85]</p>						

Die Chlorid-Konzentration im Schweiß gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität und stellt einen diagnostisch relevanten Parameter dar. Schweißchlorid-Konzentrationen von <30 mmol/l gelten als physiologisch; ein Wert von 60 mmol/l stellt einen diagnostischen Schwellenwert für pathologische Chlorid-Konzentration im Schweiß dar. Bei Studienbeginn lag der Mittelwert (± SD) der Chlorid-Konzentration im Schweiß bei 97,4 (± 16,4) mmol/l. Während der 24-wöchigen Behandlungsphase wurde im Mittel (± SD) eine Reduktion der Chlorid-Konzentration im Schweiß um 50,0 (± 17,3) mmol/l auf 37,7 (± 2,9) mmol/l zu Woche 24 beobachtet (Tabelle 4-69).

Abbildung 4-22 zeigt den mittleren Verlauf der Chlorid-Konzentration im Schweiß über die einzelnen Studienvisiten.

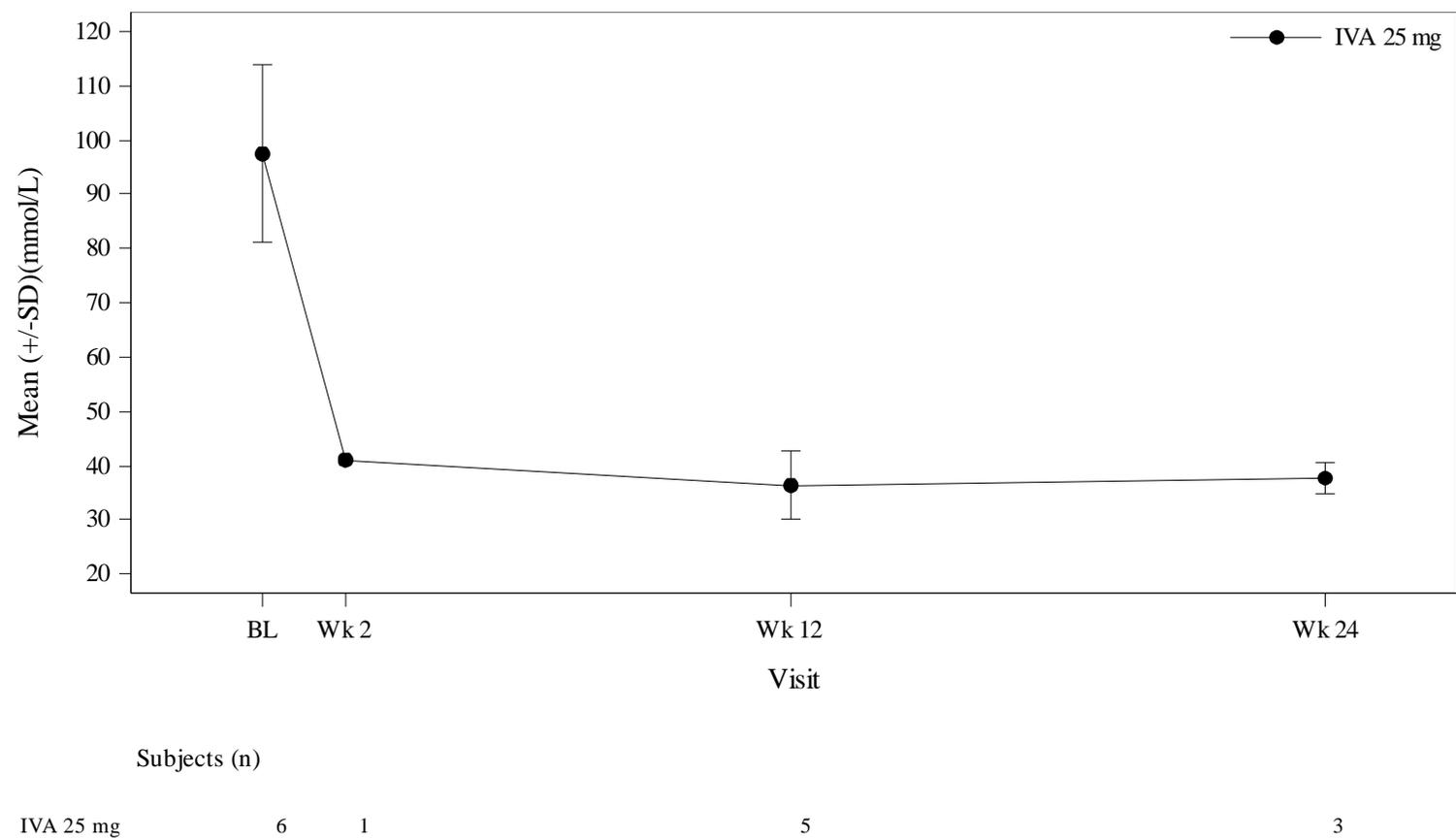


Abbildung 4-22: Mittlerer Verlauf der Chlorid-Konzentration im Schweiß – Studie VX15-770-124, Part B, FAS
 Quelle: Fig. 14.2.1.1.3.b7 im Studienbericht [85]

4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE – 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 4-70: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	<p>Die Erhebung von UE erfolgte in beiden Studienteilen (Part A und Part B) jeweils im gesamten Beobachtungszeitraum einschließlich der Follow-Up-Phase. Alle Auswertungen zu UE beziehen sich stets auf „treatment-emergent“ UE. Demnach sind in Part A der Studie alle Ereignisse ab der ersten Dosis bis zum Follow-Up-Telefonat (Tag 14) bzw. bis 28 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten ohne Follow-Up-Telefonat) berücksichtigt; in Part B der Studie sind alle Ereignisse ab der ersten Dosis bis zur Follow-Up-Visite (Woche 28) bzw. bis 28 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten ohne Follow-Up-Visite) berücksichtigt.</p> <p>Als UE definiert war die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht. Die Eltern/ Erziehungsberechtigten der Patienten wurden jeweils bei jeder Visite nach UE befragt.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem UE.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in 4.3.2.3.2.2.

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 4-71: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE“ – weitere Untersuchungen

Studie	N	Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
IVA 50 mg	3	2 (66,7)
Total	6	3 (50,0)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
IVA 25 mg	6	6 (100,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.1.1.a3 und Tab. 14.3.1.1.b7 im Studienbericht [85]		

In Part A der Studie zeigten 3 der 6 Säuglinge (50,0%) mindestens ein UE, darunter 1 Säugling in der 25 mg Dosisgruppe und 2 Säuglinge in der 50 mg Dosisgruppe (Tabelle 4-71).

In Part B der Studie zeigten alle 6 Säuglinge (100,0%) mindestens ein UE (Tabelle 4-71).

4.3.2.3.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE – 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 4-72: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	<p>Das grundsätzliche Vorgehen zur Erfassung und Auswertung der relevanten Ereignisse entspricht den allgemeinen Angaben zur Operationalisierung von UE in Tabelle 4-70.</p> <p>Als SUE definiert war jedes UE, bei dem mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts (Ausnahme: geplante Hospitalisierung) • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-73: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE“ – weitere Untersuchungen

Studie	N	Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
IVA 50 mg	3	0 (0,0)
Total	6	1 (16,7)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.1.1.a3 und Tab. 14.3.1.1.b7 im Studienbericht [85]		

In Part A der Studie zeigte insgesamt 1 Säugling (16,7%) ein SUE (Tabelle 4-73). Bei diesem Säugling trat eine schwerwiegende „Thrombozytopenie“ (PT) auf (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.17).

In Part B zeigte ebenfalls bei 1 Säugling (16,7%) ein SUE (Tabelle 4-73). Bei diesem Säugling trat eine schwerwiegende „Bronchiolitis“ (PT) auf (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.17).

4.3.2.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) – 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 4-74: Operationalisierung von „Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	<p>Das grundsätzliche Vorgehen zur Erfassung und Auswertung der relevanten Ereignisse entspricht den allgemeinen Angaben zur Operationalisierung von UE in Tabelle 4-70.</p> <p>Als schwere UE sind UE von Grad ≥ 3 definiert. Der Schweregrad der UE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mithilfe der von der FDA veröffentlichten Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials vom September 2007 vorgenommen [94]. Für die Klassifizierung von UE, die hierin nicht enthalten waren, wurden im Studienprotokoll entsprechende Vorgaben festgelegt (vgl. Tabelle 4-7).</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem schweren UE.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)“ – weitere Untersuchungen

Studie	N	Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
IVA 50 mg	3	0 (0,0)
Total	6	1 (16,7)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.1.1.a3 und Tab. 14.3.1.1.b7 im Studienbericht [85]		

In Part A der Studie zeigte insgesamt 1 Säugling (16,7%) ein schweres UE (Tabelle 4-75). Bei diesem Säugling trat eine schwere „Thrombozytopenie“ (PT) auf (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.17).

In Part B zeigte ebenfalls bei 1 Säugling (16,7%) ein schweres UE (Tabelle 4-75). Bei diesem Säugling trat eine schwere „Bronchiolitis“ (PT) auf (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.17).

4.3.2.3.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad – 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 4-76: Operationalisierung von „Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	<p>Das grundsätzliche Vorgehen zur Erfassung und Auswertung der relevanten Ereignisse entspricht den allgemeinen Angaben zur Operationalisierung von UE in Tabelle 4-70.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde durch den Prüfarzt bestimmt und aufgezeichnet. Die Klassifizierung wurde mithilfe der von der FDA veröffentlichten Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials vom September 2007 vorgenommen [94]. Für die Klassifizierung von UE, die hierin nicht enthalten waren, wurden im Studienprotokoll entsprechende Vorgaben festgelegt (vgl. Tabelle 4-7).</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt unterteilt nach Schweregrad anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem UE. Dabei wurde bei Patienten mit mehreren UE unterschiedlicher Schwere ausschließlich der maximale Schweregrad berücksichtigt, sodass die Patienten nur einmal gezählt werden.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-77: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad“ – weitere Untersuchungen

Studie	N	Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
IVA 25 mg		
Mild	3	0 (0,0)
Moderat	3	0 (0,0)
Schwer	3	1 (33,3)
Lebensbedrohlich	3	0 (0,0)
Gesamt	3	1 (33,3)
IVA 50 mg		
Mild	3	1 (33,3)
Moderat	3	1 (33,3)
Schwer	3	0 (0,0)
Lebensbedrohlich	3	0 (0,0)
Gesamt	3	2 (66,7)
Total		
Mild	6	1 (16,7)
Moderat	6	1 (16,7)
Schwer	6	1 (16,7)
Lebensbedrohlich	6	0 (0,0)
Gesamt	6	3 (50,0)

Studie	N	Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
IVA 25 mg		
Mild	6	4 (66,7)
Moderat	6	1 (16,7)
Schwer	6	1 (16,7)
Lebensbedrohlich	6	0 (0,0)
Gesamt	6	6 (100,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.1.1.a3 und Tab. 14.3.1.1.b7 im Studienbericht [85]		

In beiden Studienteilen (Part A und Part B) zeigte jeweils 1 Patient ein schweres UE mit Grad 3. Ereignisse mit Grad 4 (lebensbedrohlich) traten weder in Part A noch Part B auf. Alle übrigen Patienten zeigten nur milde und moderate UE (Tabelle 4-77).

4.3.2.3.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, 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 4-78: Operationalisierung von „Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	Das grundsätzliche Vorgehen zur Erfassung und Auswertung der relevanten Ereignisse entspricht den allgemeinen Angaben zur Operationalisierung von UE in Tabelle 4-70. Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte. Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen

Studie	N	Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
IVA 25 mg	3	0 (0,0)
IVA 50 mg	3	0 (0,0)
Total	6	0 (0,0)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
IVA 25 mg	6	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.1.1.a3 und Tab. 14.3.1.1.b7 im Studienbericht [85]		

Weder in Part A noch in Part B der Studie traten UE auf, die zu einem Therapieabbruch führten (Tabelle 4-79).

4.3.2.3.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren – 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 4-80: Operationalisierung von „Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	<p>Das grundsätzliche Vorgehen zur Erfassung und Auswertung der relevanten Ereignisse entspricht den allgemeinen Angaben zur Operationalisierung von UE in Tabelle 4-70.</p> <p>Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines UE und der Studienmedikation bestand, wurde vom Prüfarzt bewertet. Die Bewertung des Prüfarztes umfasste die folgenden Kategorien, die im Studienprotokoll anhand entsprechender Vorgaben definiert waren (siehe Tabelle 4-8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang besteht • Zusammenhang besteht möglicherweise • Zusammenhang unwahrscheinlich • kein Zusammenhang

Studie	Operationalisierung
	<p>Bei der Analyse der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert sind, wurden UE mit der Klassifikation „Zusammenhang besteht“ oder „Zusammenhang besteht möglicherweise“ berücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 4-81: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren“ – weitere Untersuchungen

Studie	N	Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
IVA 25 mg	3	0 (0,0)
IVA 50 mg	3	0 (0,0)
Total	6	0 (0,0)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
IVA 25 mg	6	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Tab. 14.3.1.1.a3 und Tab. 14.3.1.1.b7 im Studienbericht [85]		

Weder in Part A noch in Part B der Studie traten UE auf, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (Tabelle 4-81).

4.3.2.3.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX15-770-124, Part A und B	<p>Die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT umfasst folgende Analysen:^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE insgesamt (unabhängig vom Schweregrad) unterteilt nach SOC und PT • SUE unterteilt nach SOC und PT • Schwere UE (Grad ≥ 3) unterteilt nach SOC und PT • UE pro Schweregrad unterteilt nach SOC und PT <p>Das grundsätzliche Vorgehen zur Erfassung und Auswertung der relevanten Ereignisse entspricht den allgemeinen Angaben zur Operationalisierung von UE in Tabelle 4-70.</p> <p>Alle UE wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß MedDRA Version 22.1 nach SOC und PT kodiert.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt jeweils anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten mit mindestens einem UE pro SOC/PT. Bei der Unterteilung nach Schweregrad wurde bei Patienten, bei denen ein Ereignis mehr als einmal auftrat, jeweils ausschließlich der maximale Schweregrad berücksichtigt, sodass die Patienten nur einmal gezählt werden.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Alterskohorten, die Patienten im relevanten Alter enthalten, präsentiert, d. h. Kohorte 3 in Part A und Kohorte 7 in Part B. Den Analysen liegt das Safety Set zugrunde.</p>
<p>a: Da weder in Part A noch in Part B der Studie UE auftraten, die zum Therapieabbruch führten, erfolgt keine Darstellung entsprechender Abbruchsgründe auf SOC/PT-Ebene.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Studie als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Eine Erläuterung dieses Sachverhalts findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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 nachfolgenden Tabellen entsprechen den Anforderungen der Darstellung von nicht randomisierten und einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ (jegliche UE)
– weitere Untersuchungen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</u>		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Thrombozytopenie (PT)</u>		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Zahnen (PT)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Infektion der oberen Atemwege (PT)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Giemen (PT)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Ekzem (PT)		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
<u>Gefäßerkrankungen (SOC)</u>		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
Flush (PT)		
IVA 50 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u>		
IVA 25 mg	6	4 (66,7)
Infektion der oberen Atemwege (PT)		
IVA 25 mg	6	2 (33,3)
Bronchiolitis (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Otitis media (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</u>		
IVA 25 mg	6	4 (66,7)
Husten (PT)		
IVA 25 mg	6	3 (50,0)
Rhinorrhoe (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</u>		
IVA 25 mg	6	2 (33,3)
Fieber (PT)		
IVA 25 mg	6	2 (33,3)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</u>		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Obstipation (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Diarrhoe (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Erbrechen (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</u>		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Trockene Haut (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.1.2.a3 und Tab. 14.3.1.2.b7 im Studienbericht [85]		

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ (SUE) – weitere Untersuchungen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</u>		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
Thrombozytopenie (PT)		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u>		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Bronchiolitis (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.2.3.a3 und Tab. 14.3.2.3.b7 im Studienbericht [85]		

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ (schwere UE, Grad ≥ 3) – weitere Untersuchungen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</u>		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Thrombozytopenie (PT)		
IVA 25 mg	3	1 (33,3)
Total	6	1 (16,7)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u>		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Bronchiolitis (PT)		
IVA 25 mg	6	1 (16,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.1.6.a3 und Tab. 14.3.1.6.b7 im Studienbericht [85]		

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ (Unterteilung nach Schweregrad) – weitere Untersuchungen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
VX15-770-124, Part A, Safety Set		
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</u>		
IVA 25 mg		
Schwer	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Schwer	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Thrombozytopenie (PT)		
IVA 25 mg		
Schwer	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Schwer	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</u>		
IVA 50 mg		
Moderat	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Total		
Moderat	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Zahnen (PT)		
IVA 50 mg		
Moderat	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Moderat	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u>		
IVA 50 mg		
Moderat	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Moderat	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (PT)		
IVA 50 mg		
Moderat	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Moderat	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege (PT)		
IVA 50 mg		
Mild	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</u>		
IVA 50 mg		
Moderat	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Total		
Moderat	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Giemen (PT)		
IVA 50 mg		
Moderat	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Moderat	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</u>		
IVA 50 mg		
Mild	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Ekzem (PT)		
IVA 50 mg		
Mild	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
<u>Gefäßerkrankungen (SOC)</u>		
IVA 50 mg		
Mild	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)
Total		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Flush (PT)		
IVA 50 mg		
Mild	3	1 (33,3)
Gesamt	3	1 (33,3)

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

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Total		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
VX15-770-124, Part B, Safety Set		
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u>		
IVA 25 mg		
Mild	6	2 (33,3)
Moderat	6	1 (16,7)
Schwer	6	1 (16,7)
Gesamt	6	4 (66,7)
Infektion der oberen Atemwege (PT)		
IVA 25 mg		
Mild	6	2 (33,3)
Gesamt	6	2 (33,3)
Bronchiolitis (PT)		
IVA 25 mg		
Schwer	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Otitis media (PT)		
IVA 25 mg		
Moderat	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</u>		
IVA 25 mg		
Mild	6	2 (33,3)
Moderat	6	2 (33,3)
Gesamt	6	4 (66,7)
Husten (PT)		
IVA 25 mg		
Mild	6	1 (16,7)
Moderat	6	2 (33,3)
Gesamt	6	3 (50,0)

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Rhinorrhoe (PT)		
IVA 25 mg		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</u>		
IVA 25 mg		
Mild	6	2 (33,3)
Gesamt	6	2 (33,3)
Fieber (PT)		
IVA 25 mg		
Mild	6	2 (33,3)
Gesamt	6	2 (33,3)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</u>		
IVA 25 mg		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Obstipation (PT)		
IVA 25 mg		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Diarrhoe (PT)		
IVA 25 mg		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Erbrechen (PT)		
IVA 25 mg		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</u>		
IVA 25 mg		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)

Studie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)
Trockene Haut (PT)		
IVA 25 mg		
Mild	6	1 (16,7)
Gesamt	6	1 (16,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 14.3.1.6.a3 und Tab. 14.3.1.6.b7 im Studienbericht [85]		

Weder in Part A noch in Part B der Studie traten UE auf, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (Tabelle 4-81).

In Part A traten UE mit 7 verschiedenen PT aus 6 verschiedenen SOC auf (Tabelle 4-83). Es gab keine Ereignisse mit demselben PT oder aus derselben SOC, die bei mehreren Patienten auftraten.

Bei 1 Säugling in Part A (16,7%) wurde ein schweres UE (Grad 3) mit dem PT „Thrombozytopenie“ festgestellt, das als schwerwiegend eingestuft wurde, aber mit der Studienmedikation nicht assoziiert war [85]. Alle anderen UE in Part A waren nicht schwerwiegend und entweder mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) (vgl. Tabelle 4-84 bis 4-86).

In Part B traten UE mit 10 verschiedenen PT aus 5 verschiedenen SOC auf (Tabelle 4-83). Die häufigsten SOC bezogen auf die Anzahl der Patienten waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (4 Patienten, 66,7%), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (4 Patienten, 66,7%) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (2 Patienten, 33,3%). Die häufigsten PT bezogen auf die Anzahl der Patienten waren „Husten“ (3 Patienten, 50,0%), „Fieber“ (2 Patienten, 33,3%) und „Infektion der oberen Atemwege“ (2 Patienten, 33,3%).

Bei 1 Säugling in Part B (16,7%) wurde ein schweres UE (Grad 3) mit dem PT „Bronchiolitis“ festgestellt, das als schwerwiegend eingestuft wurde, aber mit der Studienmedikation nicht assoziiert war [85]. Alle anderen UE in Part B waren nicht schwerwiegend und entweder mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) (vgl. Tabelle 4-84 bis 4-86).

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

4.3.2.3.3.18 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.**

Nicht zutreffend, da aufgrund der kleinen Stichprobengröße keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
VX15-770-124	[97-99]	Nicht zutreffend	Studienbericht [85, 103]

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

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-770-124 mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Die Studie VX15-770-124 wird dennoch zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen, da im Anwendungsgebiet keine RCT vorliegt und es sich bei Studie VX15-770-124 um die bestverfügbare und zulassungsbegründende Evidenz handelt.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Endpunkte umfassen die Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit.

Als direkter Nachweis der kausalen Wirkung von Ivacaftor nimmt die Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß als ergänzender Morbiditätsendpunkt eine entscheidende Stellung ein und ist somit zwangsläufig auch für die Patienten relevant. Alle anderen einbezogenen Endpunkte sind grundsätzlich in der Indikation CF als patientenrelevant im Sinn einer unmittelbaren Erfahrbarkeit durch die Patienten zu betrachten.

Subgruppenanalysen werden aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht dargestellt. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wird ebenfalls nicht durchgeführt, da nur eine einzige Studie vorliegt.

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 (CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit G551D-Mutation bzw. mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) sowie D (erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation) und entspricht somit einem hohen Evidenzgrad [7-9].

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 vorliegende Indikationsgebiet für Ivacaftor umfasst Säuglinge ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen 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 einarmigen Zulassungsstudie VX15-770-124 eingeschätzt. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Die Studie bildete für das Zulassungsverfahren der EMA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [2].

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten mit einer entsprechenden Mutation

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird ferner die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert, die auf einem direkten Vergleich von Ivacaftor gegenüber der zVT BSC beruhen. Bei diesen älteren Patienten handelt es sich um CF-Patienten mit einer R117H-Mutation (Anwendungsgebiet D), um CF-Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation (Anwendungsgebiet A) und um CF-Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B). Die Ergebnisse zu diesen Populationen wurden bereits separat in den

Modulen 4D, 4A bzw. 4B dargestellt [7-9] und vom G-BA bewertet. Der Therapie mit Ivacaftor wurde für diese Patientenpopulationen ein Zusatznutzen attestiert, der vor Kurzem nochmals bestätigt wurde [10-12].

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 [13] 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 [14].

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz von Patienten mit CF mit den gleichen Mutationen (R117H-Mutation oder bestimmten Gating-Mutationen), aber unterschiedlichen Altersklassen: Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten (Anwendungsgebiet H) und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren (Anwendungsgebiet D) bzw. Patienten ab einem Alter von 6 Jahren (Anwendungsgebiet A und B) [7-9].

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

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

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit der Zusatznutzen für die Populationen im vorliegenden Anwendungsgebiet H mithilfe eines Evidenztransfers eingeschätzt werden kann.

Bei dieser Diskussion werden Ergebnisse bereits bewerteter Anwendungsgebiete genannt:

- *Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (Anwendungsgebiet D),*
- *Patienten mit CF ab 6 bis <12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet F),*
- *Patienten mit CF ab 12 bis <24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549 (Anwendungsgebiet E),*

- *Patienten mit CF ab 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549 (Anwendungsgebiet C),*
- *Patienten mit CF ab 6 Jahren, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen (Anwendungsgebiet A),*
- *Patienten mit CF ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B).*

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

Die Säuglinge der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes H haben die gleichen krankheitsverursachenden Mutationen im CFTR-Gen (R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) wie die verschiedenen Populationen in den Anwendungsgebieten der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation sowie der CF-Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten (Anwendungsgebiet H) und Patienten ab einem Alter von 18 bzw. 6 Jahren (Anwendungsgebiete D, A und B, [7-9]).

Die sowohl der Klasse IV als auch mittlerweile der Klasse III zuzuordnende R117H-Mutation [15] sowie die genannten Gating-Mutationen (Klasse III) führen auf molekularer Ebene zu einer gestörten Regulation und Aktivierung des CFTR-Ionenkanals. Klinisch zeigt sich das in einer verringerten Leitfähigkeit (bei Klasse IV) bzw. Offenwahrscheinlichkeit (bei Klasse III) der Kanalproteine sowie einem gestörten Transport der Chloridionen [15, 16]. 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 [17-19] über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert.

Im Rahmen des pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körperrgewichtsanpassende Dosierung von Ivacaftor sowie die optimale Darreichungsform gefunden [2]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im zu bewertenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten wie sie in den Anwendungsgebieten D (erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation), A und B (CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit G551D-Mutation bzw. mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) 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 Mutationen vergleichbar

Die CF ist eine genetisch bedingte, multisystemische, chronisch progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen und Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp [20]. Die Säuglinge der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes haben die gleichen krankheitsverursachenden Gating-Mutationen wie die Populationen in den verschiedenen Anwendungsgebieten der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation sowie der Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters.

Innerhalb dieser Populationen mit mindestens einer R117H- bzw. Gating-Mutation auf einem Allel ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein können und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können.

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter [21, 22]. Bei den Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet H ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten der Anwendungsgebiete der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation sowie der Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren (Anwendungsgebiete D, A und B) [7-9]. Organstörungen sind noch nicht so stark ausgeprägt, aber definitiv vorhanden und sie werden aber im weiteren Verlauf ebenso irreversibel. In frühen Stadien werden pulmonale Exazerbationen (die schwere Einschränkungen des Gesundheitszustandes bedeuten) seltener beobachtet und Lungenfunktionseinbußen sind mit herkömmlicher Spirometrie kaum sicher zu erfassen [21, 22].

Auch wenn die Erkrankung bei Patienten mit einer R117H-Mutation, bei der die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben ist, im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen und Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint und dadurch die Illusion einer milderen Erkrankung erweckt wird [23], lassen sich bereits bei Diagnose im Kindesalter CF-typische Symptome und Organschäden wie erhöhte Chloridwerte im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion, ein schlechterer Ernährungsstatus, eine Pankreasinsuffizienz und eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* feststellen [24]. Mit zunehmendem Alter der Patienten mit einer R117H-Mutation ist eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁) [25-27] bis hin zu ähnlich dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion wie bei Patienten, die für die schwerwiegende F508del-Mutation homozygot sind, zu verzeichnen. Obwohl die meisten Patienten mit einer R117H-Mutation zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, besitzen diese jedoch ein erhöhtes Risiko eine Pankreasinsuffizienz sowie außerdem eine Infertilität im weiteren Verlauf zu entwickeln [23]. Auch erfahren Patienten mit einer R117H-Mutation eine erhebliche Krankheitslast [28]. Vor allem im jungen Erwachsenenalter wird diese wahrgenommen durch den für die Erkrankung

typischen Lungenfunktionsverlust und einem damit einhergehenden Lebensqualitätsverlust, sowie aufgrund der zunehmenden Belastung durch pulmonale Exazerbationen und der multi-systemischen Manifestationen der CF [28].

Bei Säuglingen mit Gating-Mutationen (wie im vorliegenden Anwendungsgebiet H) sind trotz schwierig zu erfassender Lungenfunktionseinbußen bereits deutliche Symptome und Manifestationen der CF zu erkennen. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf, insbesondere sind dies gastrointestinale Symptome wie Obstipation und Obstruktion bis hin zum Mekoniumileus [29]. Pankreatische Umbauvorgänge und Pankreasinsuffizienz treten ebenfalls frühzeitig, oft bereits intrauterin, auf. Bis zu 90% der Neugeborenen mit Gating-Mutationen 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 [31, 32]. Darüber hinaus sind strukturelle Lungenveränderungen und -schäden, eine eingeschränkte Lungenfunktion [33] und Lebererkrankungen [34] bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. In der Regel zeigen sich bereits in einem sehr jungen Alter Manifestationen und die Erkrankung wird früh diagnostiziert [23, 24]. Patienten mit der häufigsten Gating-Mutation G551D sind pankreasinsuffizient und zeigen sehr hohe Schweißchlorid-Werte von über 100 mmol/l sowie bereits einen manifesten Lungenfunktionsverlust [24]. Bei 59% der Patienten der Kohorte fand sich zudem eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Eine weitere Analyse zeigte bei Patienten mit Mutationsklassen I-III eine jährliche Verschlechterung der Lungenfunktion (gemessen anhand von FEV_{1%}) von 1,59 Prozentpunkten [35].

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 [36-39]. Den womöglich „stillen Jahren“ der CF kommt dadurch besondere Bedeutung zu [40]. Lebensverkürzende Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere an Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [21, 22, 41]. Daraus ergeben sich Leitlinienempfehlungen zum frühen Therapiebeginn bei CF mit CFTR-Modulatoren [41, 42]. So empfiehlt auch die S3-Leitlinie der AWMF die Behandlung mit Ivacaftor bereits bei Kleinkindern ab 12 Monaten mit Gating-Mutationen [43]. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung hält der G-BA für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF fest, dass „das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist [...]“ [36]. Für Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist eine frühzeitige, kausale Therapie mittels CFTR-Modulatoren laut G-BA ebenso angezeigt [44]. Auch sprechen sich klinische Experten im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor ab 6 Monaten für einen frühestmöglichen Beginn der kausalen Therapie möglichst bereits zu einem noch früheren Zeitpunkt aus [38].

Ein möglichst früher Therapiebeginn setzt eine möglichst frühe Diagnose der CF voraus. In diesem Zusammenhang ist die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland seit dem 01. September 2016 hervorzuheben [45]. 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 mit sich bringen. Damit kann eine Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über einen langen Zeitraum erzielt werden.

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 permanent eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik und weniger CF-Komplikationen aufweisen und sogar einen Überlebensvorteil erreichen [46-50].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der ist aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben. Der Krankheitsverlauf an sich ist jedoch bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation vergleichbar und das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist damit erfüllt. Daher ist für Patienten mit CF ein frühestmöglichster kausaler Behandlungsbeginn mit Ivacaftor anzustreben, um einen größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten zu erzielen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor sind bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation zwischen unterschiedlichen Altersgruppen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor bei Säuglingen mit CF im Alter von 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation bzw. 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. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit den gleichen Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor bei Patienten mit CF ab einem Alter von 18 Jahren mit einer R117H-Mutation wurden vom G-BA bereits bewertet und mit einem Zusatznutzen beschieden [51]. Grundlage waren die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie VX11-770-110 sowie die zugehörige Rollover-Studie VX12-770-112 [9]. Zur Übersicht findet sich die Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte durch den G-BA in der nachfolgenden Abbildung 4-23 [12].

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Atmungssystems-Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in der Gefühlslage und in der Vitalität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-23: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX11-770-110 für erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation (Anwendungsgebiet D)

Quelle: [12]

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor bei Patienten mit CF ab einem Alter von 6 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden anhand der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 bzw. VX12-770-111 für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren der bereits bewerteten Dossiers dargestellt [7, 8]. Diesen beiden Populationen hatte der G-BA einen Zusatznutzen beschieden (nicht quantifizierbar bzw. beträchtlich). Zur Übersicht findet sich die Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte durch den G-BA nachfolgend in Abbildung 4-24 bis Abbildung 4-26.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil im BMI z-Score, sowie Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten ab 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten ab 12 Jahren
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-24: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX08-770-103 für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A)

Quelle: [52]

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Atmungssystem-Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im körperlichen Wohlbefinden, sowie in der Vitalität und in der subjektiven Gesundheitseinschätzung bei Patienten mit FEV ₁ < 70 % zu Studienbeginn
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-25: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX08-770-102 für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren mit G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A)

Quelle: [52]

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Morbidität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar, unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

Abbildung 4-26: G-BA-Bewertung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der Studie VX12-770-111 für CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B)

Quelle: [53]

In Tabelle 4-88 findet sich eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der Säuglinge in Studie VX15-770-124. Im Folgenden werden diese Ergebnisse mit den relevanten Ergebnissen für ältere Populationen verglichen.

Tabelle 4-88: Übersicht über Studienergebnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, bei denen eine R117H-Mutation oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6) ^a / Part B (N=6)	
MORTALITÄT^b			
Anzahl der Todesfälle			
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)	
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)	
MORBIDITÄT^c			
Veränderung des Körpergewicht z-Scores			
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,82 ± 0,54	
Veränderung des Körpergröße z-Scores			
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,56 ± 0,86	
Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße			
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	0,68 ± 1,12	
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen			
Part B	Anzahl Patienten (%)	2 (33,3)	
Anzahl der Tage mit pulmonalen Exazerbationen (pro Jahr)			
Part B	MW ± SD	9,4 ± 14,8	
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation			
Part B	Anteil Patienten ohne Ereignis (Kaplan-Meier-Schätzer) [95% KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	1,000 [-; -]
		8 Wochen	1,000 [-; -]
		12 Wochen	0,667 [0,195; 0,904]
		18 Wochen	0,667 [0,195; 0,904]
		24 Wochen	0,667 [0,195; 0,904]
CF-bedingte Hospitalisierungen			
Anzahl der Patienten mit CF-bedingten Hospitalisierungen			
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)	
Anzahl der Tage mit CF-bedingten Hospitalisierungen (pro Jahr)			
Part B	MW ± SD	0,7 ± 1,8	
Zeit bis zur ersten CF-bedingten Hospitalisierung			
Part B	Anteil Patienten ohne Ereignis (Kaplan-Meier-Schätzer) [95% KI]	2 Wochen	1,000 [-; -]
		4 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
		8 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
		12 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
		18 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]
		24 Wochen	0,833 [0,273; 0,975]

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6)^a / Part B (N=6)
Veränderung der fäkalen Elastase-1		
Veränderung der fäkalen Elastase-1 [µg/g]		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^d	181,0 ± 122,9
Responderanalyse der fäkalen Elastase-1		
Part B	Werte zu Woche 24, n (%)	<50 µg/g 0 (0,0) 50 bis 200 µg/g 0 (0,0) >200 µg/g 4 (66,7) unbekannt 2 (33,3)
Veränderung des IRT [ng/ml]		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^d	-593,8 ± 402,5
Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)		
Lipase [U/l]		
Part A ^a	Mittlere Veränderung ± SD	-139,83 ± 76,71
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	-258,67 ± 158,41
Amylase [U/l]		
Part A	Mittlere Veränderung ± SD	-1,2 ± 11,0
Part B	Mittlere Veränderung ± SD	-10,3 ± 37,2
Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß [mmol/l]		
Part B	Mittlere Veränderung ± SD ^e	-50,0 ± 17,3

Studie VX15-770-124	Statistik	Part A (N=6) ^a / Part B (N=6)
SICHERHEIT/VERTRÄGLICHKEIT^b		
Anzahl der Patienten mit UE		
Part A	Anzahl Patienten (%)	3 (50,0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	6 (100,0)
Anzahl der Patienten mit SUE		
Part A	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)		
Part A	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Part B	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad^f		
Part A		
Mild	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Moderat	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Schwer	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Lebensbedrohlich	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B		
Mild	Anzahl Patienten (%)	4 (66,7)
Moderat	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Schwer	Anzahl Patienten (%)	1 (16,7)
Lebensbedrohlich	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren		
Part A	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Part B	Anzahl Patienten (%)	0 (0)
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT		
Keine Abweichungen vom bekannten Sicherheitsprofil (siehe Details in Abschnitt 4.3.2.3.3.17)		
a: Für Part A sind die gepoolten Ergebnisse beider Dosisgruppen dargestellt.		
b: Bezugszeitraum UE/Todesfälle (Baseline bis Ende des Follow-Up): Part A ~14 Tage/Part B ~28 Wochen		
c: Bezugszeitraum Morbiditätsendpunkte (Baseline bis Ende der Behandlungsphase): Part A ~5 Tage/Part B ~24 Wochen		
d: N=4 (2 Patienten aufgrund fehlender Werte zu Baseline/Woche 24 nicht in der Analyse des Parameters)		
e: N=3 (3 Patienten aufgrund fehlender Werte zu Baseline/Woche 24 nicht in der Analyse des Parameters)		
f: Auswertung nach maximalem Schweregrad pro Patient		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mortalität

Bei den Säuglingen der Studie VX15-770-124 und auch bei den erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation in der Studie VX11-770-110 oder der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 oder bei den älteren Kindern mit Gating-Mutationen in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 bzw. VX12-770-111 gab es keine Todesfälle.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen/CF-bedingte Hospitalisierungen

In Hinblick auf pulmonale Exazerbationen trat bei 33,3% aller Säuglinge in Studie VX15-770-124 eine Exazerbation auf. Eine CF-bedingte Hospitalisierung trat während der 24 Wochen Behandlung in der Studie bei 1 Patienten (16,7% aller Säuglinge) auf.

Für die erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation ergab sich bei den pulmonalen Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Placebo-Arm. Es konnten jedoch bei Hospitalisierungen und i.v. Antibiotikabehandlungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen jeweils numerische Vorteile für Ivacaftor hinsichtlich der Anzahl betroffener Patienten und der entsprechenden Ereignisrate beobachtet werden. Allgemein zeigen die Ergebnisse der Erwachsenen einen sehr viel höheren Anteil an Patienten mit pulmonalen Exazerbationen, da die Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit zunehmendem Alter bei CF-Patienten kontinuierlich ansteigt [54-57].

Für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren zeigte sich eine substanzielle und dauerhafte Verbesserung von pulmonalen und extrapulmonalen Parametern u. a. in einer Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen [7, 8]. Zudem war bei Säuglingen und Kleinkindern in den Kohorten im Alter ab 6 Monaten bzw. ab 12 Monaten bereits ein höherer Anteil an Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation als bei Säuglingen ab 4 Monaten zu verzeichnen (63,3% bzw. 42% in den Anwendungsgebieten F und E, [58, 59]), was auf das Kontinuum des Krankheitsverlaufs hindeutet.

Diese Ergebnisse und das Auftreten der frühen Exazerbationen bei den Säuglingen unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen Intervention im Säuglingsalter, um eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion sowie eine Lebensverkürzung zu vermeiden. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann in dieser Hinsicht das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“, das auch der G-BA als bedeutend einstuft, erreicht werden [60, 61].

Veränderung der z-Scores von Körpergewicht, Körpergröße sowie des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße

In Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße zeigte sich in der Studie VX15-770-124 anhand der z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße und der z-Scores für Körpergröße und Körpergewicht eine numerische Verbesserung nach 24 Wochen und Werte oberhalb des 50. Perzentils der Referenzpopulation. Dies spricht insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie und entspricht den Empfehlungen der

S3-Leitlinie für Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren, dass hinsichtlich des Ernährungszustandes das Längen-Soll-Gewicht das 50. Perzentil nicht unterschreiten sollte [62]. 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.

Die erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation zeigten unter Ivacaftor keine relevante Veränderung im BMI, wobei diesbezüglich auch kein Unterschied zum Placebo-Arm bestand. Die z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße sind Parameter, die bei Kindern hilfreich sind, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen.

Für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren lassen sich vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse wie für Säuglinge mit CF des zu bewertenden Anwendungsgebietes finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts [7, 8].

Diese Besserung der CF bzw. das Verhindern der Verschlechterung stellt ein wichtiges Therapieziel dar.

Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß

Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt, und zeigt, dass Ivacaftor kausal wirkt. Der Parameter ist als Biomarker der CFTR-Funktion anerkannt und korreliert mit dem klinischen Phänotyp [63]. Auch die EMA bestätigte in Zulassungsverfahren zu Ivacaftor diesen Parameter und begründete den klinischen Nutzen vor allem aufgrund der Verbesserung dieses Parameters in der Altersgruppe der Kinder [64]. Hervorzuheben ist die in der Studie VX15-770-124 gezeigte Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß bei den Säuglingen (mittlere Verminderung um 50,0 mmol/l), die bereits nach 2 Wochen Behandlung zu beobachten war und über die 24 Wochen Beobachtungsphase stabil blieb.

Auch bei den erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation wurde unter Ivacaftor eine entsprechend deutliche Senkung der Schweißchlorid-Konzentration in der ähnlichen Größenordnung nachgewiesen, die statistisch signifikant einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht [9].

Für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren wurde ebenso eine deutliche Verminderung dieses Parameters im Mittel in der gleichen Größenordnung wie für Säuglinge mit CF des zu bewertenden Anwendungsgebietes H erreicht. Auch bei jüngeren Kindern mit CF im Alter von 6 bis <12 Monaten (Anwendungsgebiet F, [59]) bzw. im Alter von 12 bis <24 Monaten (Anwendungsgebiet E, [58]) sowie im Alter von 2 bis <6 Jahren (Anwendungsgebiet C, [65]) konnte jeweils eine signifikante Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß nachgewiesen werden.

Die rapide und nachhaltige Senkung der Werte dieses Surrogatparameters über die verschiedenen Altersstufen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den

unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation und CF-Patienten mit Gating-Mutationen ab 4 Monaten (Anwendungsgebiete A, B, C, D, E, F und H). Durch die frühe Intervention können Verbesserungen in der Chlorid-Konzentration im Schweiß erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen.

Veränderung der fäkalen Elastase-1

Die bei allen Säuglingen im Laufe der Studie erreichte Pankreassuffizienz und der deutliche Anstieg der fäkalen Elastase-1 um 181,0 µg/g im Mittel weisen besonders eindrücklich auf eine Restitution bzw. den Erhalt der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet H ansonsten bisher als irreversibel galt (u. a. deswegen wurde dieser Parameter für die Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren in den Anwendungsgebieten A und B nicht erhoben). Auf eine Reduktion von Pankreasgeweschäden unter der Therapie mit Ivacaftor lässt darüber hinaus die deutliche Verbesserung der IRT-Messwerte um -593,8 ng/ml im Mittel schließen.

Die meisten Patienten mit der R117H-Mutation weisen zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion auf, sie besitzen jedoch ein erhöhtes Risiko, eine Pankreasinsuffizienz im weiteren Verlauf der Erkrankung zu entwickeln [23]. Daher ist ein frühes Eingreifen zur Verhinderung der Pankreasinsuffizienz sinnvoll.

Auch in den Patientenpopulationen der Kinder mit Gating-Mutationen im Alter von 6 bis <12 Monaten bzw. im Alter von 12 bis <24 Monaten sowie von 2 bis <6 Jahren (Anwendungsgebiete F, E bzw. C, [58, 59, 65]) konnten unter Behandlung mit Ivacaftor innerhalb von einarmigen bzw. nicht-randomisierten Studien hinsichtlich dieser Parameter deutliche Verbesserungen erzielt werden. Damit kann aus den Ergebnissen der nicht vergleichenden Zulassungsstudie VX15-770-124 konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor – bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete (F, E bzw. C, [58, 59, 65]) – eindeutig vorhanden ist. Üblicherweise kehrt aufgrund des progressiven Charakters der CF bereits verlorene Pankreasfunktion nicht wieder. Somit sprechen die Ergebnisse für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch diesen im Krankheitsverlauf frühzeitigen Einsatz, was hinsichtlich der Langzeitperspektive für die Patienten ein ganz entscheidendes Ergebnis ist.

Sicherheit/Verträglichkeit

Es traten in der Studie VX15-770-124 keine UE auf, die mit der Studienmedikation assoziiert waren. In Bezug auf die Inzidenz und das Muster der häufigsten UE in der Studie VX15-770-124 zeigten sich keine auffälligen Abweichungen zu den Anwendungsgebieten der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation oder der CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit Gating-Mutationen, sodass für Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet H von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann.

Zusammenfassend wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität (pulmonale Exazerbationen, Körpergewicht und Körpergröße, Chlorid-Konzentration im Schweiß sowie Pankreasfunktion) und Sicherheit/Verträglichkeit für Säuglinge hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Erwachsene (Anwendungsgebiet D) bzw. Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten (Anwendungsgebiete A, B für Kinder ab 6 Jahren, bzw. C, E und F für Säuglinge und Kleinkinder ab 2 Jahren bzw. 12 oder 6 Monaten) mit gleichen Mutationen beobachtet. Damit kann in der Gesamtschau insbesondere bei einer langfristigen Behandlung von CF-Patienten mit R117H-Mutation bzw. mit Gating-Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 4 Monaten, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine verlängerte Lebensdauer der Patienten erwartet werden.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten auf die jüngeren Patienten übertragen und in ihrer Beurteilung berücksichtigt [2, 66]. Auch die Ergebnisse in den Anwendungsgebieten G mit CF-Patienten ab 6 Monaten [67] bzw. C, E und F mit CF-Patienten ab 2 Jahren bzw. 12 oder 6 Monaten stützen diesen Evidenztransfer [58, 59, 65].

Fazit zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau sind die Kriterien 1 bis 3 des Konzepts der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in den Anwendungsgebieten H (jüngere Patienten) und D, A, B (ältere Patienten) erfüllt. Die Ergebnisse der Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten und Patienten ab einem Alter von 18 bzw. 6 Jahren zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor [7-9]. Somit kann die Evidenz der älteren Populationen auf die Populationen im vorliegenden Dossier übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die CF ist eine progressive Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation von Krankheitslast, deren Geschwindigkeit von der zugrundeliegenden Mutation bestimmt ist.

Bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen von Ivacaftor und einem anderen CFTR-Modulator auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass in unterschiedlichen Altersgruppen eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung sowie eine vergleichbare Pathophysiologie bestehen. Darüber hinaus stellte der G-BA auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen fest, dass ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegen. Die Funktionsweise ist aus Sicht des G-BA unabhängig vom Alter [68]: „Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.“ In Anbetracht der Tatsache, dass auch die festgelegte zVT für die verschiedenen Altersstufen identisch war (BSC), sah der G-BA die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als erfüllt an und bestätigte auf dieser Basis das Vorliegen eines Zusatznutzens (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) [44, 68-70]. Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, wählt der Hersteller

auch hier diesen Ansatz und leitet ihn entsprechend her. Für das vorliegende Anwendungsgebiet CF-Patienten im Alter ab 4 bis <6 Monaten haben zudem klinische Experten bereits im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten den Evidenztransfer empfohlen, da „man [...] bei noch jüngeren Kindern bei früherem Therapiestart möglicherweise sogar von einem größeren Effekt ausgehen [kann], da die Umbauvorgänge in der Bauchspeicheldrüse noch weniger fortgeschritten sind und man dadurch möglicherweise noch das Potenzial hat, mehr gesundes Bauchspeicheldrüsengewebe zu erhalten“ [38].

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an [36, 60, 61] Auch empfohlen klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479, 2019-09-01-D-480, 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) [37, 38, 60, 61]. Im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten sprachen sie sich für einen frühestmöglichen Beginn der kausalen Therapie möglichst bereits vor einem Alter von 6 Monaten aus [38]. Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF. Für die Therapie mit Ivacaftor (bzw. anderen CFTR-Modulatoren) konnte bereits über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg eine Verhinderung von Wachstums- und Gedeihstörungen sowie eine nachhaltige Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß gezeigt werden.

Durch einen frühen Behandlungsbeginn mit Ivacaftor können über die gesamte Lebensdauer die dauerhaften Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamt oder gar verhindert werden. Untersuchungen von Daten bei Patienten mit einer R117H-Mutation bzw. mit Gating-Mutationen, die über jeweils 3 Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen einen krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion und der Stabilisierung eines adäquaten Ernährungszustandes sowie hinsichtlich der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen je früher der Start der Therapie erfolgt [19, 71]. Eine registerbasierte Langzeitstudie zu Ivacaftor mit 5 Jahren Beobachtungszeit zeigte bei CF-Patienten Verbesserungen des Erkrankungsbildes und der Lebenserwartung, da die Anzahl an Transplantationen, Hospitalisierungen, pulmonalen Exazerbationen und die Mortalität unter Ivacaftor deutlich reduziert waren [72]. Folglich kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor bei den Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei älteren Patienten mit CF.

Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, kann den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF decken und ermöglicht somit eine frühzeitige kausale CF-Therapie. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast ist für Ivacaftor unter Berücksichtigung der Evidenz der älteren Populationen ein **nicht quantifizierbarer**

Zusatznutzen festzustellen (siehe Tabelle 4-89). Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen, multisystemischen Manifestationen der CF bei und führt so zu einem verbesserten Gesundheitszustand und einer erhöhten Lebenserwartung.

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 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kalydeco-Granulat zur Behandlung von Säuglingen mit CF ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	nicht quantifizierbar
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.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgelegt werden.

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.

Bislang bestand für die Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Therapieoptionen. Mit Ivacaftor liegt nun erstmals eine ursächliche Therapie für Säuglinge im Alter von 4 bis <6 Monaten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Für diese Patientengruppe kann damit das stetige Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden.

Eine relevante RCT ist in dieser Altersgruppe nicht verfügbar. Basis für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zulassungsverfahren der EMA bildete die einarmige Phase-III-Studie VX15-770-124 [2]. Vor diesem Hintergrund werden für die Nutzenbewertung ebenfalls die Ergebnisse dieser Studie herangezogen.

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

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

Nicht zutreffend, da Daten zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) 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 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ 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.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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) [56] 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 2 Jahren als auch anhaltendes Wachstum mit der Lungenfunktion bei Kindern mit CF im Alter von 6 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; FEV_{1%}) erreichen [105].

4.6 Referenzliste

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

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 2020.
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Filmtabletten. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879>. [Zugriff am: 26.09.2020]
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® Granulat im Beutel. Stand: Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022332>. [Zugriff am: 26.09.2020]
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022232>. [Zugriff am: 23.09.2020]
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Produktinformation Kaftrio® (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 01.10.2020]
7. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 A - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen. 2019.
8. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 B - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
9. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 D - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3211/2019-08-29_Modul4D_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 01.09.2020]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.09.2020]
13. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-reflection-paper-extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 26.09.2020]
14. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist 2019. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>. [Zugriff am: 14.09.2020]
15. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
16. 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.
17. 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.
18. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis 1 Report. Study VX15-770-122. A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age, Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry From an Interventional Cohort and a Non-interventional Cohort. V.1.0 (05 December). 2017.
19. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis 2 Report. Study VX15-770-122. A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age, Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry From an Interventional Cohort and a Non-interventional Cohort. V.1.0 (13 December). 2019.
20. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, (Hrsg.). *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* 2000. S. 173-94.
21. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1:148-57.

22. 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.
23. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
24. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2003;361:1671-6.
25. Moss R, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Morgan W, Pasta MS, et al. Long-term Rates of Lung Function Decline in Patients With CF and the R117H or Homozygous F508del-CFTR Gene Mutation 2015.
26. Wagener MD, Sawicki G, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Moss R, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation 2015.
27. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Sawicki GS, McKone EF, Goss CH, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. *J Cyst Fibros.* 2018;17(4):503-10.
28. O'Sullivan AK, Millar S, Pasta D, Sawicki GS, Wagener J. Burden of illness in CF patients with an R117H CFTR gene mutation. *Cystic Fibrosis Conference.* 2015.
29. 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.
30. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):69-74.
35. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):580-6.
36. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff: Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481) Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 7. Januar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-480.pdf. [Zugriff am: 29.09.2020]

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Wirkstoff: Ivacaftor (D-500) Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 21. April 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 10.09.2020]
39. 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.
40. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009;103(6):793-9.
41. 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.
42. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
43. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 2: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0181_S3_Mukoviszidose_Modul_2_2017-08-01.pdf. [Zugriff am: 26.09.2020]
44. 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: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.09.2020]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
46. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation), vom 20. Februar. 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#beschluesse>. [Zugriff am: 14.09.2020]
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4169/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4170/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
54. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:158-64.
55. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:91-100.
56. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153:345-52.
57. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1550-5.
58. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - 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. 2019.
59. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 F - Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 bis <12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5kg und weniger als 14kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

- Lumacaftor/Ivacaftor. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf. [Zugriff am: 13.09.2020]
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf. [Zugriff am: 13.09.2020]
62. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie "Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie". 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024I_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf. [Zugriff am: 13.09.2020]
63. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):714-23.
64. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0082. 2020.
65. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 C - Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) 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. 2019.
66. European Medicines Agency (EMA). ICH E11 (R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 30.08.2020]
67. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 G - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2020.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.10.2020]
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12-<24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.10.2020]
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose,

- Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
71. 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.
 72. Higgins M, Volkova N, Moy K, Marshall BC, Bilton D. Real-World Outcomes Among Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor: 2012-2016 Experience. *Pulm Ther*. 2020;6(1):141-9.
 73. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition. 2017. (07.06.2019). Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. [Zugriff am: 01.09.2020]
 74. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 01.09.2020]
 75. Kuczumski 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.
 76. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22:205-16.
 77. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62:360-7.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 82. 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.

- Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
 84. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
 85. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis 3 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 3 to <6 Months of Age (Cohort 3) and 4 to <6 Months of Age (Cohort 7). 2020.
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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. *Pediatr Res.* 1986;20(3):209-13.
 89. 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.
 90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1998/Kinder-RL_2019-11-14_iK-2019-12-19.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
 91. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztl.* 2007;102(25):A 1832-42.
 92. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8:50-9.
 93. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 30.09.2020]
 94. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials. 2007.
 95. 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. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.09.2020]
96. 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.
 97. 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. 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02725567>. [Zugriff am: 21.09.2020]
 98. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 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. 2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001997-16>. [Zugriff am: 21.09.2020]
 99. WHO-ICTRP. NCT02725567 - 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 and Have a CFTR Gating Mutation. 2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725567>. [Zugriff am: 21.09.2020]
 100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 843 Ivacaftor (zystische Fibrose, 12 bis < 24 Monate, mit Gating-Mutationen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3239/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor_D-481.pdf. [Zugriff am: 02.10.2020]
 101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte –Nr. 892 Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis <12 Monate, mit Gating-Mutationen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3464/2019-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 02.10.2020]
 102. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Clinical Study Protocol Version 3.0 - 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 an Ivacaftor-responsive CFTR Mutation. 2020.
 103. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor (Kalydeco®) - Anwendungsgebiet H - Studie VX15-770-124 - Auswertungen zur Begleitmedikation (Part B / Kohorte 7). 2020.
 104. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(33-34):564-74.
 105. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ 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	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.09.2020	
Zeitsegment	1947 bis September 18, 2020	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ivacaftor/	2249
2	Ivacaftor.mp.	2748
3	Kalydeco*.mp.	329
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	643
5	873054-44-5.rn.	1820
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2835
7	exp Cystic Fibrosis/	75771
8	(cystic adj2 fibrosis).mp.	88967
9	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3510
10	mucovisc#dosis.mp.	1916
11	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1957
12	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	48
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	92556
14	6 and 13	2477

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.09.2020	
Zeitsegment	1946 bis September 18, 2020	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor.mp.	751
2	Kalydeco*.mp.	48
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	143
4	873054-44-5.rn.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	787
6	exp Cystic Fibrosis/	35432
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	51595
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3788
9	mucovisc#dosis.mp.	1432
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1592
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	24
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	56040
13	5 and 12	753

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.09.2020	
Zeitsegment	Bis August 2020	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor.mp.	412
2	Kalydeco*.mp.	49
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	98
4	873054-44-5.mp.	38
5	1 or 2 or 3 or 4	443
6	exp Cystic Fibrosis/	1695
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	5717
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	116
9	mucovisc#dosis.mp.	40
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	107
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	5857
13	5 and 12	358

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/ Studienergebnisdatenbanken

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.09.2020
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Other Terms]
Treffer	153

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	21.09.2022
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR (VX AND 770) OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	83

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	21.09.2020
Suchstrategie	IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR VX AND 770 OR 873054-44-5 [Search Term]
Treffer	369Treffer aus 184 Studien

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

Es wurden keine Treffer nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossen.

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

Es wurden keine Treffer nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossen.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00457821	Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821	A1 Population
(2)	NCT00909532	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532	A1 Population
(3)	NCT00909727	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727	A1 Population
(4)	NCT00953706	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706	A1 Population
(5)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	A1 Population
(6)	NCT01018368	Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368	A1 Population
(7)	NCT01060566	Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566	A1 Population
(8)	NCT01117012	Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012	A1 Population
(9)	NCT01153542	Study of VX-770 on Desipramine. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542	A1 Population
(10)	NCT01161537	Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(11)	NCT01208285	Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285	A1 Population
(12)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	A1 Population
(13)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	A1 Population
(14)	NCT01262352	Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352	A1 Population
(15)	NCT01381289	VX-770 Expanded Access Program. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289	A1 Population
(16)	NCT01531673	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	A1 Population
(17)	NCT01549314	Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314	A1 Population
(18)	NCT01614457	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457	A1 Population
(19)	NCT01614470	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470	A1 Population
(20)	NCT01685801	Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801	A1 Population
(21)	NCT01705145	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145	A1 Population
(22)	NCT01707290	Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290	A1 Population
(23)	NCT01768663	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. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(24)	NCT01784419	Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419	A1 Population
(25)	NCT01807923	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	A1 Population
(26)	NCT01807949	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	A1 Population
(27)	NCT01863238	An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238	A1 Population
(28)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	A1 Population
(29)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	A1 Population
(30)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	A1 Population
(31)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	A1 Population
(32)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	A1 Population
(33)	NCT01937325	CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325	A1 Population
(34)	NCT01946412	Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412	A1 Population
(35)	NCT01951833	Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833	A1 Population
(36)	NCT02015507	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. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(37)	NCT02039986	Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986	A1 Population
(38)	NCT02070744	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	A1 Population
(39)	NCT02135432	TOPIC Trial for COPD. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432	A1 Population
(40)	NCT02141464	Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464	A1 Population
(41)	NCT02194881	Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881	A1 Population
(42)	NCT02275936	Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	A1 Population
(43)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	A1 Population
(44)	NCT02311140	Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140	A1 Population
(45)	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	A1 Population
(46)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	A1 Population
(47)	NCT02392234	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	A1 Population
(48)	NCT02392702	Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702	A1 Population
(49)	NCT02412111	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. ClinicalTrials.gov. 2019	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	
(50)	NCT02445053	Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053	A1 Population
(51)	NCT02477319	A Two-Part Multicenter Prospective Longitudinal Study of CFTR-dependent Disease Profiling in Cystic Fibrosis (PROSPECT). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477319	A1 Population
(52)	NCT02508207	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	A1 Population
(53)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	A1 Population
(54)	NCT02516410	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	A1 Population
(55)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	A1 Population
(56)	NCT02565914	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	A1 Population
(57)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	A1 Population
(58)	NCT02599792	Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792	A1 Population
(59)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	A1 Population
(60)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	A1 Population
(61)	NCT02718495	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	
(62)	NCT02722057	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057	A5 Studientyp
(63)	NCT02724527	Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527	A1 Population
(64)	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725567	A5 Studientyp
(65)	NCT02730208	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. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	A1 Population
(66)	NCT02742519	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519	A1 Population
(67)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	A1 Population
(68)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	A1 Population
(69)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	A1 Population
(70)	NCT02823470	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	A1 Population
(71)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	A1 Population
(72)	NCT02871778	Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778	A1 Population
(73)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	
(74)	NCT02934698	An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698	A1 Population
(75)	NCT02951182	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	A1 Population
(76)	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	A1 Population
(77)	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	A1 Population
(78)	NCT02965326	Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	A5 Studientyp
(79)	NCT02971839	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839	A1 Population
(80)	NCT02997020	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020	A1 Population
(81)	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	A1 Population
(82)	NCT03045523	A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523	A1 Population
(83)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	A1 Population
(84)	NCT03068312	A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312	A1 Population
(85)	NCT03085485	The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485	A1 Population
(86)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	NCT03140527	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	A1 Population
(88)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	A1 Population
(89)	NCT03224351	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	A1 Population
(90)	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	A1 Population
(91)	NCT03251911	VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911	A1 Population
(92)	NCT03256799	Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799	A1 Population
(93)	NCT03256968	PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968	A1 Population
(94)	NCT03258424	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424	A1 Population
(95)	NCT03277196	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196	A8 Publikationstyp
(96)	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	A1 Population
(97)	NCT03357562	MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	A1 Population
(98)	NCT03390985	Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985	A1 Population
(99)	NCT03439865	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865	A1 Population
(100)	NCT03445793	TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva).	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	
(101)	NCT03447249	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). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	A1 Population
(102)	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	A1 Population
(103)	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	A1 Population
(104)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	A1 Population
(105)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	A1 Population
(106)	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	A1 Population
(107)	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	A1 Population
(108)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	A1 Population
(109)	NCT03525444	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). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	A1 Population
(110)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	A1 Population
(111)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	A1 Population
(112)	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	A1 Population
(113)	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(114)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A1 Population
(115)	NCT03587961	Personalized Therotyping Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	A1 Population
(116)	NCT03591094	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	A1 Population
(117)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	A1 Population
(118)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	A1 Population
(119)	NCT03625466	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	A1 Population
(120)	NCT03633526	Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	A1 Population
(121)	NCT03652090	Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090	A5 Studientyp
(122)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	A1 Population
(123)	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	A1 Population
(124)	NCT03768089	Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	A1 Population
(125)	NCT03783286	Ivacaftor Treatment in 6 Month to 2 Year Old CF Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286	A1 Population
(126)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	A1 Population
(127)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	A1 Population
(128)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. ClinicalTrials.gov. 2020	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	
(129)	NCT03911713	A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713	A1 Population
(130)	NCT03912233	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	A1 Population
(131)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	A1 Population
(132)	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006873	A1 Population
(133)	NCT04038047	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047	A1 Population
(134)	NCT04038710	Clinical Outcomes of Triple Combination Therapy in Severe Cystic Fibrosis Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038710	A1 Population
(135)	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806	A1 Population
(136)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702	A1 Population
(137)	NCT04058210	VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210	A1 Population
(138)	NCT04058353	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353	A1 Population
(139)	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366	A1 Population
(140)	NCT04066751	The Multicenter Topic Trial. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066751	A1 Population
(141)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972	A1 Population
(142)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589	
(143)	NCT04183790	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790	A1 Population
(144)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796	A1 Population
(145)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235140	A1 Population
(146)	NCT04254705	Organoid Study R334W. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705	A1 Population
(147)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A1 Population
(148)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761	A1 Population
(149)	NCT04378153	Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153	A1 Population
(150)	NCT04415268	Combined Effect of CFTR Protein Modulator Drugs and Exercise in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415268	A1 Population
(151)	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050	A5 Studientyp
(152)	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793	A1 Population
(153)	NCT04545515	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515	A1 Population
EU-CTR			
(154)	2007-002657-23	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002657-23	
(155)	2008-007416-15	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15	A1 Population
(156)	2008-007479-26	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26	A1 Population
(157)	2009-010261-23	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis who are Homozygo. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010261-23	A1 Population
(158)	2009-012997-11	An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11	A1 Population
(159)	2010-020413-90	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90	A1 Population
(160)	2010-020546-96	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90%. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020546-96	A1 Population
(161)	2011-003821-93	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cootherapy in Subject.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93	A1 Population
(162)	2012-000204-15	A Phase 3, 2 Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gat.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(163)	2012-000386-20	A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20	A1 Population
(164)	2012-000387-19	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19	A1 Population
(165)	2012-000388-26	A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000388-26	A1 Population
(166)	2012-000389-39	A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000389-39	A1 Population
(167)	2012-003989-40	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40	A1 Population
(168)	2012-003990-24	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	A1 Population
(169)	2013-000604-41	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41	A1 Population
(170)	2013-004595-35	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	A1 Population
(171)	2014-000817-30	Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30	
(172)	2014-004787-37	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37	A1 Population
(173)	2014-004788-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Olde.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18	A1 Population
(174)	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 Population
(175)	2014-004837-13	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13	A1 Population
(176)	2014-004838-25	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25	A1 Population
(177)	2015-000543-16	A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16	A1 Population
(178)	2015-001267-39	A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001267-39	A1 Population
(179)	2015-001644-11	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	A1 Population
(180)	2015-001997-16	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Init.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001997-16	
(181)	2015-002192-23	A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	A1 Population
(182)	2015-002677-38	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	A1 Population
(183)	2015-003291-77	A phase IIa, open label study of multiple doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77	A2 Intervention
(184)	2015-003292-30	A phase IIa, open-label study of two doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the S1251N mutation.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30	A2 Intervention
(185)	2015-004841-13	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13	A1 Population
(186)	2015-004917-26	A Phase 2a, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 Solution for Inhalation With and Without Oral Ivac.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004917-26	A1 Population
(187)	2016-000066-34	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34	A1 Population
(188)	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A1 Population
(189)	2016-001004-33	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33	
(190)	2016-001214-24	A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24	A1 Population
(191)	2016-001440-18	Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in cystic fibrosis patients and healthy controls. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18	A1 Population
(192)	2016-001585-29	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29	A1 Population
(193)	2016-001619-19	Genistein as an add-on treatment for CF?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19	A1 Population
(194)	2016-001785-29	Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29	A1 Population
(195)	2016-002837-31	A phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2222 in ivacaftor-treated subjects with Cystic Fibrosis harbouring one F508del CFTR mutation and a second gating (cla... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002837-31	A1 Population
(196)	2016-003585-11	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A1 Population
(197)	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A1 Population
(198)	2016-004996-33	A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(199)	2017-000457-39	A Randomized, Double-blind, Placebo controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis Who are 6 Years of Age and Older and Have Either a 3849 + 10KB.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000457-39	A1 Population
(200)	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	A1 Population
(201)	2017-000672-28	A Phase 2, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000672-28	A1 Population
(202)	2017-000673-37	A Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV1 \geq 40% Predicted. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000673-37	A1 Population
(203)	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A2 Intervention
(204)	2017-001078-41	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41	A2 Intervention
(205)	2017-001164-38	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001164-38	A2 Intervention
(206)	2017-001309-34	A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34	A1 Population
(207)	2017-001379-21	A Phase 3, 2-Arm, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Init.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020].	A8 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001379-21	
(208)	2017-002181-42	A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42	A2 Intervention
(209)	2017-002968-40	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	A1 Population
(210)	2017-003761-99	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99	A2 Intervention
(211)	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11	A2 Intervention
(212)	2017-004133-82	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004133-82	A2 Intervention
(213)	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004134-29	A2 Intervention
(214)	2017-004794-13	A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004794-13	A2 Intervention
(215)	2018-000126-55	A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55	A2 Intervention
(216)	2018-000183-28	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	
(217)	2018-000184-89	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A2 Intervention
(218)	2018-000185-11	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A2 Intervention
(219)	2018-001573-24	Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24	A2 Intervention
(220)	2018-001695-38	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A2 Intervention
(221)	2018-001711-67	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-659/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001711-67	A2 Intervention
(222)	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18	A2 Intervention
(223)	2018-002624-16	Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16	A2 Intervention
(224)	2018-002835-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	
(225)	2018-003970-28	A Phase 2, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003970-28	A2 Intervention
(226)	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A2 Intervention
(227)	2019-000833-37	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 Intervention
(228)	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A2 Intervention
(229)	2019-001735-31	A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A2 Intervention
(230)	2019-001827-11	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A2 Intervention
(231)	2019-002189-11	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cyst.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002189-11	A2 Intervention
(232)	2019-002254-23	A Phase 1, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healt.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002254-23	A2 Intervention
(233)	2019-003112-31	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F50.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003112-31	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(234)	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A2 Intervention
(235)	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A2 Intervention
(236)	2020-000689-40	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Granule Formulation of Tezacaftor and Ivacaftor Compared to a Fixed-dose Combination Tablet in Healt.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000689-40	A2 Intervention
ICTRP			
(237)	ACTRN1261000491066	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000491066	A1 Population
(238)	ACTRN12614000356662	The effect of ivacaftor (VX-770, registered in Australia as Kalydeco) on exocrine pancreatic function in patients 6 years and older with cystic fibrosis and at least one copy of the G551D CFTR mutation and who are naive for ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662	A1 Population
(239)	ACTRN12619000411145	The OBSERVE Cystic Fibrosis (CF) Study, to assess the effect of orkambi on people with CF in Australia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000411145	A2 Intervention
(240)	ACTRN12619000708156	Observation effect of Ivacaftor/lumacaftor on lung function and exercise tolerance in subjects with Cystic Fibrosis and severe lung disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000708156	A2 Intervention
(241)	ACTRN12619001347156	Orkambi in Patients with Cystic Fibrosis and Severe Liver Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001347156	A2 Intervention
(242)	EUCTR2007-002657-23-DE	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002657-23-DE	A1 Population
(243)	EUCTR2008-007416-15-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 12 and Older With the G551D Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007416-15-IE	
(244)	EUCTR2008-007479-26-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007479-26-IE	A1 Population
(245)	EUCTR2009-012997-11-FR	An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis - PERSIST. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012997-11-FR	A1 Population
(246)	EUCTR2010-020413-90-BE	Study of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020413-90-BE	A1 Population
(247)	EUCTR2010-020546-96-GB	Study of the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020546-96-GB	A1 Population
(248)	EUCTR2011-003821-93-DE	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003821-93-DE	A1 Population
(249)	EUCTR2012-000204-15-GB	A study in children aged 2 to 5 with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000204-15-GB	A1 Population
(250)	EUCTR2012-000386-20-GB	A Roll-over study in children with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term safety and pharmacodynamics of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000386-20-GB	A1 Population
(251)	EUCTR2012-000387-19-GB	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000387-19-GB	A1 Population
(252)	EUCTR2012-000388-26-BE	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000388-26-BE	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(253)	EUCTR2012-000389-39-GB	Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000389-39-GB	A1 Population
(254)	EUCTR2012-003989-40-SE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003989-40-SE	A1 Population
(255)	EUCTR2012-003990-24-DE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-DE	A1 Population
(256)	EUCTR2012-003990-24-GB	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-GB	A1 Population
(257)	EUCTR2013-000604-41-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000604-41-IT	A1 Population
(258)	EUCTR2014-000817-30-NL	Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000817-30-NL	A1 Population
(259)	EUCTR2014-004787-37-AT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004787-37-AT	A1 Population
(260)	EUCTR2014-004827-29-BE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-BE	A1 Population
(261)	EUCTR2014-004827-29-GB	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-GB	A1 Population
(262)	EUCTR2014-004827-29-IE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-IE	
(263)	EUCTR2014-004827-29-IT	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-IT	A1 Population
(264)	EUCTR2014-004838-25-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004838-25-IT	A1 Population
(265)	EUCTR2015-000543-16-GB	A study in children aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000543-16-GB	A1 Population
(266)	EUCTR2015-001267-39-FR	A study to assess the efficacy and safety of ivacaftor in children aged 3 to 5 with Cystic Fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001267-39-FR	A1 Population
(267)	EUCTR2015-001644-11-GB	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001644-11-GB	A1 Population
(268)	EUCTR2015-001644-11-SE	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001644-11-SE	A1 Population
(269)	EUCTR2015-004841-13-FR	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004841-13-FR	A1 Population
(270)	EUCTR2015-004917-26-DE	A study to evaluate whether VX-371 is safe and makes breathing easier in patients with primary ciliary dyskinesia (study also known as CLEAN-PCD or PS-G202). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004917-26-DE	A1 Population
(271)	EUCTR2015-004917-26-PL	A study to evaluate whether VX-371 is safe and makes breathing easier in patients with primary ciliary dyskinesia (study also known as CLEAN-PCD or PS-G202). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004917-26-PL	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(272)	EUCTR2016-000454-36-AT	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000454-36-AT	A1 Population
(273)	EUCTR2016-001440-18-NL	The influence of cytochrome P450 3A4 inhibitors on serum levels of Ivacaftor in cystic fibrosis patients and healthy subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001440-18-NL	A1 Population
(274)	EUCTR2016-001585-29-NL	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001585-29-NL	A1 Population
(275)	EUCTR2016-001785-29-IE	Study of the effects of combined treatment with the CFTR corrector ivacaftor and IV antibiotics on infection in CF. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001785-29-IE	A1 Population
(276)	EUCTR2016-002837-31-GB	A study looking at the safety and tolerability of the drug GLPG2222 in patients with cystic fibrosis with the F508del CFTR mutation and a second gating (class III) mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002837-31-GB	A1 Population
(277)	EUCTR2016-002837-31-IE	A study looking at the safety and tolerability of the drug GLPG2222 in patients with cystic fibrosis with the F508del CFTR mutation and a second gating (class III) mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002837-31-IE	A1 Population
(278)	EUCTR2016-003585-11-GB	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 drug in combination with other drugs in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003585-11-GB	A1 Population
(279)	EUCTR2016-004479-35-BE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-BE	A1 Population
(280)	EUCTR2016-004479-35-DE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-DE	A1 Population
(281)	EUCTR2016-004479-35-DK	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-DK	A1 Population
(282)	EUCTR2016-004479-35-IE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-IE	
(283)	EUCTR2016-004996-33-ES	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004996-33-ES	A1 Population
(284)	EUCTR2017-000797-11-BE	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	A2 Intervention
(285)	EUCTR2017-000797-11-NL	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	A2 Intervention
(286)	EUCTR2017-001379-21-GB	A study to assess the safety and pharmacodynamics of long-term ivacaftor treatment in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001379-21-GB	A8 Publikationstyp
(287)	EUCTR2017-001379-21-IE	A study to assess the safety and pharmacodynamics of long-term ivacaftor treatment in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001379-21-IE	A8 Publikationstyp
(288)	EUCTR2017-002968-40-BE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002968-40-BE	A1 Population
(289)	EUCTR2017-002968-40-IE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002968-40-IE	A1 Population
(290)	EUCTR2017-003761-99-DE	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003761-99-DE	A2 Intervention
(291)	EUCTR2018-000126-55-NL	A study to investigate the safety and the movement of the study drug VX-121 around the body in healthy people and patients with cystic fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000126-55-NL	
(292)	EUCTR2018-001573-24-BE	Evaluation of the short-term effect of ORKAMBI on lung function in patients with cystic fibrosis who have two copies of the F508del mutation using functional respiratory imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001573-24-BE	A2 Intervention
(293)	EUCTR2018-002496-18-DE	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002496-18-DE	A2 Intervention
(294)	EUCTR2018-002624-16-FR	NA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002624-16-FR	A2 Intervention
(295)	EUCTR2018-002835-76-DK	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-DK	A2 Intervention
(296)	EUCTR2018-002835-76-GB	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-GB	A2 Intervention
(297)	EUCTR2018-002835-76-IE	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-IE	A2 Intervention
(298)	EUCTR2018-004652-38-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	A2 Intervention
(299)	EUCTR2019-000833-37-BE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-BE	A2 Intervention
(300)	EUCTR2019-000833-37-DE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE	A2 Intervention
(301)	EUCTR2019-000833-37-DK	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(302)	EUCTR2019-000833-37-GB	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	A2 Intervention
(303)	EUCTR2019-000833-37-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-IE	A2 Intervention
(304)	EUCTR2019-001314-41-NL	This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particular we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood and degradation of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001314-41-NL	A2 Intervention
(305)	EUCTR2019-001735-31-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	A2 Intervention
(306)	EUCTR2019-001827-11-GB	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB	A2 Intervention
(307)	EUCTR2019-003455-11-GB	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	A2 Intervention
(308)	EUCTR2019-003554-86-DK	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DK	A2 Intervention
(309)	NCT00457821	Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00457821	A1 Population
(310)	NCT00953706	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953706	A1 Population
(311)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966602	A1 Population
(312)	NCT01018368	Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01018368	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01018368	
(313)	NCT01060566	Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060566	A1 Population
(314)	NCT01153542	Study of VX-770 on Desipramine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01153542	A1 Population
(315)	NCT01161537	Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161537	A1 Population
(316)	NCT01208285	Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01208285	A1 Population
(317)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216046	A1 Population
(318)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225211	A1 Population
(319)	NCT01381289	VX-770 Expanded Access Program. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381289	A1 Population
(320)	NCT01531673	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01531673	A1 Population
(321)	NCT01614457	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614457	A1 Population
(322)	NCT01614470	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614470	
(323)	NCT01685801	Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685801	A1 Population
(324)	NCT01705145	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705145	A1 Population
(325)	NCT01768663	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768663	A1 Population
(326)	NCT01784419	Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01784419	A1 Population
(327)	NCT01807923	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807923	A1 Population
(328)	NCT01807949	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807949	A1 Population
(329)	NCT01863238	An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863238	A1 Population
(330)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888393	A1 Population
(331)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897233	A1 Population
(332)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01899105	
(333)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910415	A1 Population
(334)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931839	A1 Population
(335)	NCT01937325	CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937325	A1 Population
(336)	NCT01946412	Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946412	A1 Population
(337)	NCT02015507	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015507	A1 Population
(338)	NCT02039986	Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039986	A1 Population
(339)	NCT02070744	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070744	A1 Population
(340)	NCT02135432	TOPIC Trial for COPD. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135432	A1 Population
(341)	NCT02141464	Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141464	A1 Population
(342)	NCT02194881	Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194881	A1 Population
(343)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310789	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(344)	NCT02311140	Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311140	A1 Population
(345)	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347657	A1 Population
(346)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390219	A1 Population
(347)	NCT02392234	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392234	A1 Population
(348)	NCT02392702	Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392702	A1 Population
(349)	NCT02445053	Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445053	A1 Population
(350)	NCT02508207	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508207	A1 Population
(351)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514473	A1 Population
(352)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544451	A1 Population
(353)	NCT02565914	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	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565914	
(354)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589236	A1 Population
(355)	NCT02599792	Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599792	A1 Population
(356)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653027	A1 Population
(357)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02709109	A1 Population
(358)	NCT02722057	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722057	A5 Studientyp
(359)	NCT02724527	Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02724527	A1 Population
(360)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725567	A5 Studientyp
(361)	NCT02730208	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730208	A1 Population
(362)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797132	
(363)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807415	A1 Population
(364)	NCT02823470	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823470	A1 Population
(365)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858843	A1 Population
(366)	NCT02871778	Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871778	A1 Population
(367)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875366	A1 Population
(368)	NCT02934698	An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02934698	A1 Population
(369)	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951195	A1 Population
(370)	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953314	A1 Population
(371)	NCT02971839	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971839	A1 Population
(372)	NCT02997020	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997020	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(373)	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029455	A1 Population
(374)	NCT03045523	A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045523	A1 Population
(375)	NCT03068312	A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C?T or D1152H CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068312	A1 Population
(376)	NCT03085485	The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085485	A1 Population
(377)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125395	A1 Population
(378)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150719	A1 Population
(379)	NCT03251911	VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251911	A1 Population
(380)	NCT03256799	Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256799	A1 Population
(381)	NCT03256968	PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256968	A1 Population
(382)	NCT03258424	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258424	A1 Population
(383)	NCT03277196	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-	A8 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Responsive Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277196	
(384)	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278314	A1 Population
(385)	NCT03390985	Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390985	A1 Population
(386)	NCT03439865	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439865	A1 Population
(387)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445793	A1 Population
(388)	NCT03447249	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447249	A1 Population
(389)	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447262	A1 Population
(390)	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460990	A1 Population
(391)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475381	A1 Population
(392)	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486236	A1 Population
(393)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512119	
(394)	NCT03525444	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). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	A1 Population
(395)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	A1 Population
(396)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	A1 Population
(397)	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537651	A1 Population
(398)	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559062	A1 Population
(399)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565692	A1 Population
(400)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601637	A1 Population
(401)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	A1 Population
(402)	NCT03625466	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625466	A1 Population
(403)	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	
(404)	NCT03783286	Ivacaftor Treatment in 6 Month to 2 Year Old CF Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783286	A1 Population
(405)	NCT03911713	A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03911713	A1 Population
(406)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03956589	A1 Population
(407)	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04006873	A1 Population
(408)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	A1 Population
(409)	NCT04066751	The Multicenter Topic Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066751	A1 Population
(410)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	A1 Population
(411)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138589	A1 Population
(412)	NCT04183790	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790	A1 Population
(413)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215796	A1 Population
(414)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235140	
(415)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	A1 Population
(416)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	A1 Population
(417)	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050	A5 Studientyp
(418)	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	A1 Population
(419)	NCT04545515	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545515	A1 Population
(420)	NTR4873	The effect of Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4873	A1 Population

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.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00457821	Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821	A1 Population
(2)	NCT00909532	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532	A1 Population
(3)	NCT00909727	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727	A1 Population
(4)	NCT00953706	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953706	A1 Population
(5)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	A1 Population
(6)	NCT01018368	Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018368	A1 Population
(7)	NCT01060566	Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060566	A1 Population
(8)	NCT01117012	Rollover Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117012	A1 Population
(9)	NCT01153542	Study of VX-770 on Desipramine. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153542	A1 Population
(10)	NCT01161537	Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537	A1 Population
(11)	NCT01208285	Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208285	A1 Population
(12)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	A1 Population
(13)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	A1 Population
(14)	NCT01262352	Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352	
(15)	NCT01381289	VX-770 Expanded Access Program. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381289	A1 Population
(16)	NCT01531673	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	A1 Population
(17)	NCT01549314	Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549314	A1 Population
(18)	NCT01614457	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457	A1 Population
(19)	NCT01614470	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470	A1 Population
(20)	NCT01685801	Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801	A1 Population
(21)	NCT01705145	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145	A1 Population
(22)	NCT01707290	Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707290	A1 Population
(23)	NCT01768663	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. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	A1 Population
(24)	NCT01784419	Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784419	A1 Population
(25)	NCT01807923	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	A1 Population
(26)	NCT01807949	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	A1 Population
(27)	NCT01863238	An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863238	
(28)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	A1 Population
(29)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	A1 Population
(30)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	A1 Population
(31)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	A1 Population
(32)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	A1 Population
(33)	NCT01937325	CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325	A1 Population
(34)	NCT01946412	Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412	A1 Population
(35)	NCT01951833	Long Term Significance (Survival) of LCI in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951833	A1 Population
(36)	NCT02015507	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. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	A1 Population
(37)	NCT02039986	Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039986	A1 Population
(38)	NCT02070744	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	A1 Population
(39)	NCT02135432	TOPIC Trial for COPD. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135432	A1 Population
(40)	NCT02141464	Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141464	A1 Population
(41)	NCT02194881	Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194881	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(42)	NCT02275936	Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	A1 Population
(43)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	A1 Population
(44)	NCT02311140	Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311140	A1 Population
(45)	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	A1 Population
(46)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	A1 Population
(47)	NCT02392234	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	A1 Population
(48)	NCT02392702	Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392702	A1 Population
(49)	NCT02412111	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. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	A1 Population
(50)	NCT02445053	Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445053	A1 Population
(51)	NCT02477319	A Two-Part Multicenter Prospective Longitudinal Study of CFTR-dependent Disease Profiling in Cystic Fibrosis (PROSPECT). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477319	A1 Population
(52)	NCT02508207	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	A1 Population
(53)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	
(54)	NCT02516410	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	A1 Population
(55)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	A1 Population
(56)	NCT02565914	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	A1 Population
(57)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	A1 Population
(58)	NCT02599792	Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599792	A1 Population
(59)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	A1 Population
(60)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	A1 Population
(61)	NCT02718495	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	A1 Population
(62)	NCT02722057	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722057	A5 Studientyp
(63)	NCT02724527	Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724527	A1 Population
(64)	NCT02730208	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. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	A1 Population
(65)	NCT02742519	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Specified CFTR Gating Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742519	
(66)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	A1 Population
(67)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	A1 Population
(68)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	A1 Population
(69)	NCT02823470	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. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	A1 Population
(70)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	A1 Population
(71)	NCT02871778	Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871778	A1 Population
(72)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	A1 Population
(73)	NCT02934698	An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934698	A1 Population
(74)	NCT02951182	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	A1 Population
(75)	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	A1 Population
(76)	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	A1 Population
(77)	NCT02965326	Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(78)	NCT02971839	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971839	A1 Population
(79)	NCT02997020	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997020	A1 Population
(80)	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	A1 Population
(81)	NCT03045523	A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045523	A1 Population
(82)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	A1 Population
(83)	NCT03068312	A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C→T or D1152H CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068312	A1 Population
(84)	NCT03085485	The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085485	A1 Population
(85)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	A1 Population
(86)	NCT03140527	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	A1 Population
(87)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	A1 Population
(88)	NCT03224351	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	A1 Population
(89)	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	A1 Population
(90)	NCT03251911	VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251911	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(91)	NCT03256799	Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256799	A1 Population
(92)	NCT03256968	PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256968	A1 Population
(93)	NCT03258424	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258424	A1 Population
(94)	NCT03277196	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277196	A8 Publikationstyp
(95)	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	A1 Population
(96)	NCT03357562	MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	A1 Population
(97)	NCT03390985	Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390985	A1 Population
(98)	NCT03439865	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439865	A1 Population
(99)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	A1 Population
(100)	NCT03447249	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). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	A1 Population
(101)	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	A1 Population
(102)	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	A1 Population
(103)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	A1 Population
(104)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi®). ClinicalTrials.gov. 2018	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	
(105)	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	A1 Population
(106)	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	A1 Population
(107)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	A1 Population
(108)	NCT03525444	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). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	A1 Population
(109)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	A1 Population
(110)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	A1 Population
(111)	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	A1 Population
(112)	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	A1 Population
(113)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A1 Population
(114)	NCT03587961	Personalized Theratyping Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	A1 Population
(115)	NCT03591094	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	A1 Population
(116)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	A1 Population
(117)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(118)	NCT03625466	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. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	A1 Population
(119)	NCT03633526	Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	A1 Population
(120)	NCT03652090	Primary Nasal Cell Culture as a Tool for Personalized Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652090	A5 Studientyp
(121)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	A1 Population
(122)	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	A1 Population
(123)	NCT03768089	Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	A1 Population
(124)	NCT03783286	Ivacaftor Treatment in 6 Month to 2 Year Old CF Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783286	A1 Population
(125)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	A1 Population
(126)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	A1 Population
(127)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	A1 Population
(128)	NCT03911713	A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911713	A1 Population
(129)	NCT03912233	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	A1 Population
(130)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	A1 Population
(131)	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006873	A1 Population
(132)	NCT04038047	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(133)	NCT04038710	Clinical Outcomes of Triple Combination Therapy in Severe Cystic Fibrosis Disease.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038710	A1 Population
(134)	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806	A1 Population
(135)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702	A1 Population
(136)	NCT04058210	VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210	A1 Population
(137)	NCT04058353	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353	A1 Population
(138)	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366	A1 Population
(139)	NCT04066751	The Multicenter Topic Trial. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066751	A1 Population
(140)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972	A1 Population
(141)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589	A1 Population
(142)	NCT04183790	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790	A1 Population
(143)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF).. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796	A1 Population
(144)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235140	A1 Population
(145)	NCT04254705	Organoid Study R334W. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(146)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A1 Population
(147)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761	A1 Population
(148)	NCT04378153	Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153	A1 Population
(149)	NCT04415268	Combined Effect of CFTR Protein Modulator Drugs and Exercise in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415268	A1 Population
(150)	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050	A5 Studientyp
(151)	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793	A1 Population
(152)	NCT04545515	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515	A1 Population
EU-CTR			
(153)	2007-002657-23	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002657-23	A1 Population
(154)	2008-007416-15	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15	A1 Population
(155)	2008-007479-26	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26	A1 Population
(156)	2009-010261-23	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis who are Homozygo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010261-23	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010261-23	
(157)	2009-012997-11	An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11	A1 Population
(158)	2010-020413-90	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90	A1 Population
(159)	2010-020546-96	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90%.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020546-96	A1 Population
(160)	2011-003821-93	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93	A1 Population
(161)	2012-000204-15	A Phase 3, 2 Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15	A1 Population
(162)	2012-000386-20	A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20	A1 Population
(163)	2012-000387-19	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19	A1 Population
(164)	2012-000388-26	A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000388-26	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(165)	2012-000389-39	A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000389-39	A1 Population
(166)	2012-003989-40	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40	A1 Population
(167)	2012-003990-24	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	A1 Population
(168)	2013-000604-41	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41	A1 Population
(169)	2013-004595-35	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	A1 Population
(170)	2014-000817-30	Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30	A1 Population
(171)	2014-004787-37	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37	A1 Population
(172)	2014-004788-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Olde.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18	A1 Population
(173)	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020].	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	
(174)	2014-004837-13	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13	A1 Population
(175)	2014-004838-25	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25	A1 Population
(176)	2015-000543-16	A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16	A1 Population
(177)	2015-001267-39	A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001267-39	A1 Population
(178)	2015-001644-11	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	A1 Population
(179)	2015-002192-23	A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	A1 Population
(180)	2015-002677-38	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	A1 Population
(181)	2015-003291-77	A phase IIa, open label study of multiple doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003291-77	A2 Intervention
(182)	2015-003292-30	A phase IIa, open-label study of two doses of GLPG1837 in subjects with cystic fibrosis and the S1251N mutation.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003292-30	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(183)	2015-004841-13	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13	A1 Population
(184)	2015-004917-26	A Phase 2a, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 Solution for Inhalation With and Without Oral Ivac.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004917-26	A1 Population
(185)	2016-000066-34	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34	A1 Population
(186)	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A1 Population
(187)	2016-001004-33	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33	A1 Population
(188)	2016-001214-24	A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24	A1 Population
(189)	2016-001440-18	Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in cystic fibrosis patients and healthy controls. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001440-18	A1 Population
(190)	2016-001585-29	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29	A1 Population
(191)	2016-001619-19	Genistein as an add-on treatment for CF?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001619-19	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(192)	2016-001785-29	Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001785-29	A1 Population
(193)	2016-002837-31	A phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2222 in ivacaftor-treated subjects with Cystic Fibrosis harbouring one F508del CFTR mutation and a second gating (cla.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002837-31	A1 Population
(194)	2016-003585-11	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A1 Population
(195)	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A1 Population
(196)	2016-004996-33	A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33	A1 Population
(197)	2017-000457-39	A Randomized, Double-blind, Placebo controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis Who are 6 Years of Age and Older and Have Either a 3849 + 10KB.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000457-39	A1 Population
(198)	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	A1 Population
(199)	2017-000672-28	A Phase 2, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FE.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000672-28	A1 Population
(200)	2017-000673-37	A Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV1 ≥40% Predicted. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000673-37	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(201)	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A2 Intervention
(202)	2017-001078-41	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41	A2 Intervention
(203)	2017-001164-38	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001164-38	A2 Intervention
(204)	2017-001309-34	A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34	A1 Population
(205)	2017-001379-21	A Phase 3, 2-Arm, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Init.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001379-21	A8 Publikationstyp
(206)	2017-002181-42	A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42	A2 Intervention
(207)	2017-002968-40	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	A1 Population
(208)	2017-003761-99	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99	A2 Intervention
(209)	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11	
(210)	2017-004133-82	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004133-82	A2 Intervention
(211)	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004134-29	A2 Intervention
(212)	2017-004794-13	A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004794-13	A2 Intervention
(213)	2018-000126-55	A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55	A2 Intervention
(214)	2018-000183-28	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A2 Intervention
(215)	2018-000184-89	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A2 Intervention
(216)	2018-000185-11	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A2 Intervention
(217)	2018-001573-24	Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(218)	2018-001695-38	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A2 Intervention
(219)	2018-001711-67	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-659/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001711-67	A2 Intervention
(220)	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18	A2 Intervention
(221)	2018-002624-16	Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16	A2 Intervention
(222)	2018-002835-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 Intervention
(223)	2018-003970-28	A Phase 2, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003970-28	A2 Intervention
(224)	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A2 Intervention
(225)	2019-000833-37	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 Intervention
(226)	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A2 Intervention
(227)	2019-001735-31	A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects,	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Homozygous for F508del. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	
(228)	2019-001827-11	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A2 Intervention
(229)	2019-002189-11	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cyst... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002189-11	A2 Intervention
(230)	2019-002254-23	A Phase 1, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healt... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002254-23	A2 Intervention
(231)	2019-003112-31	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F50... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003112-31	A2 Intervention
(232)	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A2 Intervention
(233)	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A2 Intervention
(234)	2020-000689-40	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Granule Formulation of Tezacaftor and Ivacaftor Compared to a Fixed-dose Combination Tablet in Healt... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000689-40	A2 Intervention
ICTRP			
(235)	ACTRN1261000491066	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000491066	A1 Population
(236)	ACTRN12614000356662	The effect of ivacaftor (VX-770, registered in Australia as Kalydeco) on exocrine pancreatic function in patients 6 years and older with cystic fibrosis and at least one copy of the G551D CFTR mutation and who are naive for ivacaftor. ICTRP. 2020.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000356662	
(237)	ACTRN12619000411145	The OBSERVE Cystic Fibrosis (CF) Study, to assess the effect of orkambi on people with CF in Australia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000411145	A2 Intervention
(238)	ACTRN12619000708156	Observation effect of Ivacaftor/lumacaftor on lung function and exercise tolerance in subjects with Cystic Fibrosis and severe lung disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000708156	A2 Intervention
(239)	ACTRN12619001347156	Orkambi in Patients with Cystic Fibrosis and Severe Liver Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001347156	A2 Intervention
(240)	EUCTR2007-002657-23-DE	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002657-23-DE	A1 Population
(241)	EUCTR2008-007416-15-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 12 and Older With the G551D Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007416-15-IE	A1 Population
(242)	EUCTR2008-007479-26-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007479-26-IE	A1 Population
(243)	EUCTR2009-012997-11-FR	An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis - PERSIST. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012997-11-FR	A1 Population
(244)	EUCTR2010-020413-90-BE	Study of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020413-90-BE	A1 Population
(245)	EUCTR2010-020546-96-GB	Study of the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020546-96-GB	A1 Population
(246)	EUCTR2011-003821-93-DE	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003821-93-DE	
(247)	EUCTR2012-000204-15-GB	A study in children aged 2 to 5 with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000204-15-GB	A1 Population
(248)	EUCTR2012-000386-20-GB	A Roll-over study in children with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term safety and pharmacodynamics of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000386-20-GB	A1 Population
(249)	EUCTR2012-000387-19-GB	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000387-19-GB	A1 Population
(250)	EUCTR2012-000388-26-BE	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000388-26-BE	A1 Population
(251)	EUCTR2012-000389-39-GB	Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000389-39-GB	A1 Population
(252)	EUCTR2012-003989-40-SE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003989-40-SE	A1 Population
(253)	EUCTR2012-003990-24-DE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-DE	A1 Population
(254)	EUCTR2012-003990-24-GB	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-GB	A1 Population
(255)	EUCTR2013-000604-41-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000604-41-IT	
(256)	EUCTR2014-000817-30-NL	Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000817-30-NL	A1 Population
(257)	EUCTR2014-004787-37-AT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004787-37-AT	A1 Population
(258)	EUCTR2014-004827-29-BE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-BE	A1 Population
(259)	EUCTR2014-004827-29-GB	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-GB	A1 Population
(260)	EUCTR2014-004827-29-IE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-IE	A1 Population
(261)	EUCTR2014-004827-29-IT	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-IT	A1 Population
(262)	EUCTR2014-004838-25-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004838-25-IT	A1 Population
(263)	EUCTR2015-000543-16-GB	A study in children aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000543-16-GB	A1 Population
(264)	EUCTR2015-001267-39-FR	A study to assess the efficacy and safety of ivacaftor in children aged 3 to 5 with Cystic Fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001267-39-FR	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(265)	EUCTR2015-001644-11-GB	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001644-11-GB	A1 Population
(266)	EUCTR2015-001644-11-SE	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001644-11-SE	A1 Population
(267)	EUCTR2015-004841-13-FR	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004841-13-FR	A1 Population
(268)	EUCTR2015-004917-26-DE	A study to evaluate whether VX-371 is safe and makes breathing easier in patients with primary ciliary dyskinesia (study also known as CLEAN-PCD or PS-G202). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004917-26-DE	A1 Population
(269)	EUCTR2015-004917-26-PL	A study to evaluate whether VX-371 is safe and makes breathing easier in patients with primary ciliary dyskinesia (study also known as CLEAN-PCD or PS-G202). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004917-26-PL	A1 Population
(270)	EUCTR2016-000454-36-AT	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000454-36-AT	A1 Population
(271)	EUCTR2016-001440-18-NL	The influence of cytochrome P450 3A4 inhibitors on serum levels of Ivacaftor in cystic fibrosis patients and healthy subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001440-18-NL	A1 Population
(272)	EUCTR2016-001585-29-NL	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001585-29-NL	A1 Population
(273)	EUCTR2016-001785-29-IE	Study of the effects of combined treatment with the CFTR corrector ivacaftor and IV antibiotics on infection in CF. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001785-29-IE	A1 Population
(274)	EUCTR2016-002837-31-GB	A study looking at the safety and tolerability of the drug GLPG2222 in patients with cystic fibrosis with the F508del CFTR mutation and a second gating (class III) mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002837-31-GB	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(275)	EUCTR2016-002837-31-IE	A study looking at the safety and tolerability of the drug GLPG2222 in patients with cystic fibrosis with the F508del CFTR mutation and a second gating (class III) mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002837-31-IE	A1 Population
(276)	EUCTR2016-003585-11-GB	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 drug in combination with other drugs in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003585-11-GB	A1 Population
(277)	EUCTR2016-004479-35-BE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-BE	A1 Population
(278)	EUCTR2016-004479-35-DE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-DE	A1 Population
(279)	EUCTR2016-004479-35-DK	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-DK	A1 Population
(280)	EUCTR2016-004479-35-IE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-IE	A1 Population
(281)	EUCTR2016-004996-33-ES	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004996-33-ES	A1 Population
(282)	EUCTR2017-000797-11-BE	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	A2 Intervention
(283)	EUCTR2017-000797-11-NL	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	A2 Intervention
(284)	EUCTR2017-001379-21-GB	A study to assess the safety and pharmacodynamics of long-term ivacaftor treatment in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001379-21-GB	A8 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(285)	EUCTR2017-001379-21-IE	A study to assess the safety and pharmacodynamics of long-term ivacaftor treatment in children less than 24 months of age with cystic fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001379-21-IE	A8 Publikationstyp
(286)	EUCTR2017-002968-40-BE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002968-40-BE	A1 Population
(287)	EUCTR2017-002968-40-IE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002968-40-IE	A1 Population
(288)	EUCTR2017-003761-99-DE	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003761-99-DE	A2 Intervention
(289)	EUCTR2018-000126-55-NL	A study to investigate the safety and the movement of the study drug VX-121 around the body in healthy people and patients with cystic fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000126-55-NL	A2 Intervention
(290)	EUCTR2018-001573-24-BE	Evaluation of the short-term effect of ORKAMBI on lung function in patients with cystic fibrosis who have two copies of the F508del mutation using functional respiratory imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001573-24-BE	A2 Intervention
(291)	EUCTR2018-002496-18-DE	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002496-18-DE	A2 Intervention
(292)	EUCTR2018-002624-16-FR	NA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002624-16-FR	A2 Intervention
(293)	EUCTR2018-002835-76-DK	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-DK	A2 Intervention
(294)	EUCTR2018-002835-76-GB	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP.	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-GB	
(295)	EUCTR2018-002835-76-IE	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002835-76-IE	A2 Intervention
(296)	EUCTR2018-004652-38-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	A2 Intervention
(297)	EUCTR2019-000833-37-BE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-BE	A2 Intervention
(298)	EUCTR2019-000833-37-DE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE	A2 Intervention
(299)	EUCTR2019-000833-37-DK	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK	A2 Intervention
(300)	EUCTR2019-000833-37-GB	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	A2 Intervention
(301)	EUCTR2019-000833-37-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-IE	A2 Intervention
(302)	EUCTR2019-001314-41-NL	This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particular we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood and degradation of ivacaftor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001314-41-NL	A2 Intervention
(303)	EUCTR2019-001735-31-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	A2 Intervention
(304)	EUCTR2019-001827-11-GB	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB	
(305)	EUCTR2019-003455-11-GB	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	A2 Intervention
(306)	EUCTR2019-003554-86-DK	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DK	A2 Intervention
(307)	NCT00457821	Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00457821	A1 Population
(308)	NCT00953706	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953706	A1 Population
(309)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966602	A1 Population
(310)	NCT01018368	Study of VX-770 and Rifampin in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01018368	A1 Population
(311)	NCT01060566	Study of VX-770 on Midazolam and Rosiglitazone and the Effect of Fluconazole on VX-770. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060566	A1 Population
(312)	NCT01153542	Study of VX-770 on Desipramine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01153542	A1 Population
(313)	NCT01161537	Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161537	A1 Population
(314)	NCT01208285	Study of VX-770 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01208285	A1 Population
(315)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216046	
(316)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225211	A1 Population
(317)	NCT01381289	VX-770 Expanded Access Program. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381289	A1 Population
(318)	NCT01531673	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01531673	A1 Population
(319)	NCT01614457	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614457	A1 Population
(320)	NCT01614470	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614470	A1 Population
(321)	NCT01685801	Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685801	A1 Population
(322)	NCT01705145	Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705145	A1 Population
(323)	NCT01768663	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768663	A1 Population
(324)	NCT01784419	Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01784419	A1 Population
(325)	NCT01807923	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. ICTRP. 2017.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807923	
(326)	NCT01807949	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807949	A1 Population
(327)	NCT01863238	An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863238	A1 Population
(328)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888393	A1 Population
(329)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897233	A1 Population
(330)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01899105	A1 Population
(331)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910415	A1 Population
(332)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931839	A1 Population
(333)	NCT01937325	CPET in CF Patients With One G551D Mutation Taking VX770. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937325	A1 Population
(334)	NCT01946412	Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946412	A1 Population
(335)	NCT02015507	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015507	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(336)	NCT02039986	Ivacaftor (Kalydeco) and Insulin in Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039986	A1 Population
(337)	NCT02070744	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070744	A1 Population
(338)	NCT02135432	TOPIC Trial for COPD. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135432	A1 Population
(339)	NCT02141464	Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141464	A1 Population
(340)	NCT02194881	Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194881	A1 Population
(341)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310789	A1 Population
(342)	NCT02311140	Effects of Kalydeco on Upper Airway and Paranasal Sinus Inflammation Measured by Nasal Lavage and on Symptoms. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311140	A1 Population
(343)	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347657	A1 Population
(344)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390219	A1 Population
(345)	NCT02392234	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392234	A1 Population
(346)	NCT02392702	Study to Evaluate Safety, Tolerability and PK of C-10355 and C-10358 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392702	
(347)	NCT02445053	Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445053	A1 Population
(348)	NCT02508207	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508207	A1 Population
(349)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514473	A1 Population
(350)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544451	A1 Population
(351)	NCT02565914	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565914	A1 Population
(352)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589236	A1 Population
(353)	NCT02599792	Healthy Volunteer Solid Oral Dose and Multiple Ascending Dose Evaluation of CTP-656. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599792	A1 Population
(354)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653027	A1 Population
(355)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02709109	A1 Population
(356)	NCT02722057	A Study to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco in Patients With Cystic Fibrosis Who Have an R117H-	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		CFTR Mutation, Including Pediatric Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722057	
(357)	NCT02724527	Study of Cavosonstat (N91115) in CF Patients Who Are Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating Mutation and Being Treated With Ivacaftor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02724527	A1 Population
(358)	NCT02730208	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730208	A1 Population
(359)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797132	A1 Population
(360)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807415	A1 Population
(361)	NCT02823470	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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823470	A1 Population
(362)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858843	A1 Population
(363)	NCT02871778	Clearing Lungs With ENaC Inhibition in Primary Ciliary Dyskinesia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871778	A1 Population
(364)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875366	A1 Population
(365)	NCT02934698	An Efficacy and Safety Study of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Two Splicing Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02934698	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(366)	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951195	A1 Population
(367)	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953314	A1 Population
(368)	NCT02971839	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CTP-656 in Patients With Cystic Fibrosis With CFTR Gating Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971839	A1 Population
(369)	NCT02997020	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997020	A1 Population
(370)	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029455	A1 Population
(371)	NCT03045523	A Study to Evaluate GLPG2222 in Ivacaftor-treated Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045523	A1 Population
(372)	NCT03068312	A Study to Evaluate Efficacy of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a 3849 + 10KB C>T or D1152H CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068312	A1 Population
(373)	NCT03085485	The Topic Trial - Study to Determine the Safety and Efficacy of Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085485	A1 Population
(374)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125395	A1 Population
(375)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150719	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(376)	NCT03251911	VX-770 for the Treatment of Chronic Bronchitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251911	A1 Population
(377)	NCT03256799	Evaluation of Ivacaftor in Patients Using Ataluren for Nonsense Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256799	A1 Population
(378)	NCT03256968	PTC Study to Evaluate Ataluren in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256968	A1 Population
(379)	NCT03258424	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis on KALYDECO® as Background Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258424	A1 Population
(380)	NCT03277196	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277196	A8 Publikationstyp
(381)	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278314	A1 Population
(382)	NCT03390985	Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390985	A1 Population
(383)	NCT03439865	Ivacaftor for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439865	A1 Population
(384)	NCT03445793	TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445793	A1 Population
(385)	NCT03447249	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447249	A1 Population
(386)	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447262	
(387)	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460990	A1 Population
(388)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475381	A1 Population
(389)	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486236	A1 Population
(390)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512119	A1 Population
(391)	NCT03525444	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). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	A1 Population
(392)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	A1 Population
(393)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	A1 Population
(394)	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537651	A1 Population
(395)	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559062	A1 Population
(396)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565692	
(397)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601637	A1 Population
(398)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	A1 Population
(399)	NCT03625466	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625466	A1 Population
(400)	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	A1 Population
(401)	NCT03783286	Ivacaftor Treatment in 6 Month to 2 Year Old CF Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783286	A1 Population
(402)	NCT03911713	A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03911713	A1 Population
(403)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03956589	A1 Population
(404)	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04006873	A1 Population
(405)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	A1 Population
(406)	NCT04066751	The Multicenter Topic Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066751	A1 Population
(407)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	
(408)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138589	A1 Population
(409)	NCT04183790	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790	A1 Population
(410)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215796	A1 Population
(411)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235140	A1 Population
(412)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	A1 Population
(413)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	A1 Population
(414)	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050	A5 Studientyp
(415)	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	A1 Population
(416)	NCT04545515	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545515	A1 Population
(417)	NTR4873	The effect of Ivacaftor in CF patients with a class III mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4873	A1 Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (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 ggf. anzupassen).</p> <p>Part A</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>Part B:</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. <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	Siehe unten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmige, 2-teilige (Part A und Part B) multizentrische, offene -Studie der Phase-III. Part A umfasste eine Screening-Periode (Tag –28 bis Tag –1), eine Behandlungsphase (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 eine Follow-Up-Visite. Patienten, die in den Behandlungsarm der Extensionsstudie VX15-770-126 aufgenommen wurden oder eine Behandlung mit kommerziell erhältlichem Ivacaftor beginnen, sind von der Follow-Up-Visite ausgenommen.</p> <p>Patienten im Alter von 3 bis <6 Monaten wurden in Kohorte 3 des Parts A und Kohorte 7 des Parts B eingeschlossen, für die eine Interimanalyse vorliegt. Jüngere Patienten werden nachfolgend in weiteren Kohorten absteigenden Alters aufgenommen.</p> <p><u>Part A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Patienten im Alter von 12 bis <24 Monaten (Interimanalyse vorliegend) • Kohorte 2: Patienten im Alter von 6 bis <12 Monaten (Interimanalyse vorliegend) • Kohorte 3: Patienten im Alter von 3 bis <6 Monaten (Interimanalyse vorliegend) • Kohorte 4: Patienten im Alter von 0 bis <3 Monaten <p><u>Part B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 5: Patienten im Alter von 12 bis <24 Monaten (Interimanalyse vorliegend) • Kohorte 6: Patienten im Alter von 6 bis <12 Monaten (Interimanalyse vorliegend) • Kohorte 7: Patienten im Alter von 4 bis <6 Monaten (Interimanalyse vorliegend) (Hinweis: Die untere Altersgrenze für Kohorte 7 wurde am 05.11.2018 in einem Memo zu Begründung der Dosis von 0 auf 4 Monate angehoben.) <p>Darüber hinaus wurde per Protokoll-Amendment vom 09.06.2020 zusätzlich eine weitere Kohorte zur Studie hinzugefügt (Kohorte 8: Patienten im Alter von 1 bis <3 Monaten). Das entsprechende Protokoll-Amendment wurde jedoch erst nach Abschluss der Datenerhebung und Fertigstellung des Studienberichts zu den hier maßgeblichen Kohorten 3 und 7 erstellt und ist deshalb für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von Relevanz.</p>

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 wesentliche 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 Interimanalyse für die Daten zu Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Kohorte 1 des Parts 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 Einschlusskriteriums 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 liegen. • Spezifizierung der OE während des Follow-Up: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Teilnehmer aus Part A erhalten während des Follow-Up 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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 Spaltenlampenuntersuchung 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 von Ausschlusskriterium 4 dahingehend, dass Patienten ohne vorherige klinisch relevante Erhöhungen von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Leberfunktionsparameter in die Studie eingeschlossen werden.</p> <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>Darüber hinaus wurde in einem administrativen Brief vom 05.05.2017 die untere Gewichtsgrenze hinsichtlich der 25 mg Dosis aktualisiert, sodass Patienten, die an Tag 1 der Studie 5 bis <7 kg wiegen, alle 12 Stunden 25 mg Ivacaftor verabreicht bekommen.</p> <p>Amendment 02 (Studienprotokoll Version 3.0 vom 09.06.2020)</p> <p>Dieses Amendment ist für das vorliegende Dossier nicht relevant, da es erst nach Abschluss der Datenerhebung und Fertigstellung des Studienberichts zu den relevanten Kohorten 3 und 7 erstellt wurde.</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 IRT außerhalb der berichtspflichtigen Analysebereiche. • Durchführung zusätzlicher Analysen zur Verschiebung der fäkalen Elastase-1 von <50 auf $\geq 200 \mu\text{g/g}$. <p>Amendment 03 (SAP Version 2.2 vom 18.07.2018)</p> <p>Auslöser wurde eingeführt für Interimanalyse, nachdem alle Patienten in Kohorte 6 ihre Visite nach 24 Wochen vervollständigt hatten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 04 (SAP Version 2.3 vom 10.12.2019)</p> <p>Auslöser wurde eingeführt für Interimanalyse, nachdem alle Patienten zwischen 4 und <6 Monaten in Kohorte 7 ihre Visite nach 24 Wochen vervollständigt hatten.</p>
4	Probanden / Patienten	Siehe unten.
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 ≥ 60 mmol/l mittels eines quantitativen Pilocarpin-Iontophorese-Tests <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 CF-verursachende Mutationen <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> 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>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> <ol style="list-style-type: none"> 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 ≥ 24 Monate alt sind, können nicht für den Part B eingeschlossen werden. 4. Ausschließlich für Kohorten 4 und 7, Schwangerschaftswoche ≥ 38.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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> <p>8. Ein Elternteil oder Erziehungsberechtigter muss die Einwilligungserklärung unterzeichnen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Erkrankung oder Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnte oder bei der die Verabreichung des Studienarzneimittels ein zusätzliches Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellt.</p> <p>2. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbation oder Therapieveränderung (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1.</p> <p>3. Nachweis von Mikroorganismen beim Screening, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, Mycobacterium abscessus).</p> <p>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]).</p> <p>5. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation.</p> <p>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).</p> <p>7. Anwendung mäßig starker oder starker Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1.</p> <p>8. Teilnahme an einer klinischen Studie, bei der ein Prüfpräparat oder ein zugelassenes Arzneimittel verabreicht wurde, innerhalb von 30 Tagen oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5 Halbwertszeiten (je nachdem welcher Zeitraum länger ist oder was durch die lokalen Anforderungen festgelegt wurde) vor Screening.</p> <p>9. Hämoglobin-Wert <9,5 g/dl bei Screening.</p> <p>10. Chronische Lebererkrankung im Stadium 3 oder höher.</p> <p>11. Beim OE-Screening konnte keine adäquate Spaltenlampenuntersuchung durchgeführt werden.</p> <p>Nachweis eines Katarakts oder einer Linsentrübung beim OE-Screening (ausgenommen angeborene und nicht progressive Formen [z. B. Suture Cataract]).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische und multinationale Studie:</p> <p>Kohorte 3 (Part A): 6 Zentren in UK (n=2) und USA (n=4)</p> <p>Kohorte 7 (Part B): 6 Zentren in UK (n=2) und USA (n=4)</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 25 mg (Körpergewicht zu Baseline zwischen 5 kg und weniger als 7 kg) alle 12 Stunden, oral als Granulat verabreicht • 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>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> <p>Ein Patient von 3 Monaten, welcher 25 mg q12h in Part A erhielt, hatte einen AUC-Wert über dem 95. Perzentil, welches in der erwachsenen Population beobachtet wurde. Dies legt nahe, dass IVA-Behandlungen durch die Entwicklung in diesem Alter beeinträchtigt wird. Um sicher zu stellen, dass die IVA-Exposition nicht die Zielgröße von Erwachsenen (95. Perzentil) überschreitet, wurde Part B/Kohorte 7 auf Patienten zwischen 4 und <6 Monaten beschränkt, welche ein Gewicht von ≥ 5 kg hatten. Alle Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bekamen 25 mg IVA q12h an Tag 1 unabhängig vom Gewicht, bis zum Alter von 6 Monaten.
6	Zielkriterien	Siehe unten.
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>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 OE. Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierliche Erhebung von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende. Erhebungszeitpunkte für Laborwerte: Während der Screeningphase oder an Tag 1, an Tag 5, bei der Early-Termination-Visite. Erhebungszeitpunkte für EKG: Während der Screeningphase, an Tag 5 und bei der Early-Termination-Visite. Erhebungszeitpunkte für Vitalwerte: Während der Screeningphase, an Tag 1, Tag 5 und bei der Early-Termination-Visite. Erhebungszeitpunkt für OE: Während der Screeningphase und bei der der Early-Termination-Visite. Pharmakokinetik von Ivacaftor und den Metaboliten M1 und M6 nach 4-tägiger Behandlung mit Ivacaftor. Erhebungszeitpunkte: Tag 4, Tag 5 und bei der Early-Termination-Visite. <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 OE. Erhebungszeitpunkte für UE: Kontinuierliche Erhebung von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende. Erhebungszeitpunkte für Serumchemie: Während der Screeningphase oder an Tag 1, Woche 2, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24 und bei der Follow-Up und/oder Early-Termination-Visite. Erhebungszeitpunkte für Hämatologie: Während der Screeningphase oder an Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24 und bei der Follow-Up und/oder Early-Termination-Visite. Erhebungszeitpunkte für EKG: Während der Screeningphase, Woche 4, Woche 12, Woche 24 und bei der Early-Termination-Visite. Erhebungszeitpunkte für Vitalwerte: Während der Screeningphase, an Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24 und bei der Follow-Up und/oder Early-Termination-Visite.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungszeitpunkte für OE: Während der Screeningphase, Woche 12, Woche 24 und bei der Follow-Up-Visite zur OE und/oder der Early-Termination-Visite.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Ivacaftor und den Metaboliten M1 und M6. Erhebungszeitpunkte: Woche 1, Woche 8, Woche 24 (optional für Patienten mit MBW). • Absolute Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß im Studienverlauf. Erhebungszeitpunkte: Während der Screeningphase, an Tag 1, Woche 2, Woche 12, Woche 24. <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, IRT, Darmentzündungsmarker, qualitative mikrobiologische Untersuchungen. Erhebungszeitpunkte für Körpergewicht und Körpergröße: Während der Screeningphase, an Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24 und bei der Follow-Up- und/oder Early-Termination-Visite. Erhebungszeitpunkte für LCI, FEV_{0,5}, FEV_{25%-75%}, FVC und FRC: Tag 1, Woche 12, Woche 24. Erhebungszeitpunkte für fäkale Elastase-1, IRT, Darmentzündungsmarker: Während der Screeningphase oder an Tag 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24. Erhebungszeitpunkte für qualitative mikrobiologische Untersuchungen: Tag 1, Woche 12, Woche 24 und bei der Early-Termination-Visite • Pulmonale Exazerbationen, CF-assoziierte Hospitalisierungen. Erhebungszeitpunkte: Kontinuierliche Erhebung von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende. • Akzeptanz/Annahme von Ivacaftor-Granulat. Erhebungszeitpunkt: Tag 1
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	Siehe unten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 • mindestens 5 Patienten im Alter von 6 bis <12 Monaten • mindestens 5 Patienten im Alter von 4 bis <6 Monaten (Hinweis: Die untere Altersgrenze für Kohorte 7 wurde am 05.11.2018 in einem Memo zu Begründung der Dosis von 0 auf 4 Monate angehoben.) <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>Interimanalysen:</p> <p>Bislang wurden Interimanalysen für Kohorte 1, 2 und 3 (Part A) sowie Kohorte 5, 6 und 7 (Part B) vorgenommen. Weitere Interimanalysen können aus regulatorischen oder operativen Gründen stattfinden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten.
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).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	Siehe unten.
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 offene Studie. Somit wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
12	Statistische Methoden	Siehe unten.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Part A</p> <p>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</p> <p>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 Interimanalyse, die diesem Dossier zugrunde liegt beinhaltet zwei Studienabschnitte mit zwei Strata (Part A), definiert durch die unterschiedlichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels, bzw. einem Stratum (Part B). Die zwei Dosierungen des Parts A (25 mg und 50 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 Dosierungs-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.
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 Interimanalyse für Patienten im Alter von 3 bis <6 Monaten bzw. 4 bis <6 Monaten vor: Kohorte 3 (Part A) und Kohorte 7 (Part B). Part A: Ivacaftor 25/50 mg q12 h, Kohorte 3 a) <u>Randomisierung</u> Nicht zutreffend b) <u>Erhalt der Intervention</u> 6 Probanden wurden eingeschlossen c) <u>Analyse des primären Zielkriteriums</u> 6 Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen Part B: Ivacaftor 25 mg q12 h, Kohorte 7 a) <u>Randomisierung</u> Nicht zutreffend b) <u>Erhalt der Intervention</u> 6 Probanden wurden eingeschlossen c) <u>Analyse des primären Zielkriteriums</u> 6 Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen
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	Siehe unten.
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) Beginn der Studie (Kohorte 3 und 7): 25.09.2017 (erster geeigneter Patient in Kohorte 3 hat die Einverständniserklärung für Part A unterschrieben) Ende der Interimanalyse (Kohorten 3 und 7): 11.12.2019 (letzter Patient der Kohorte 7 hat seine Visite in Woche 24 des Parts B absolviert) Ende der Studie: Die Studie ist noch laufend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde noch nicht beendet.

Die Angaben in dieser Tabelle basieren primär auf dem Stand des (Interim-)Studienberichts vom 12.03.2020, welcher die finalen Ergebnisse für Kohorte 3 und 7 beinhaltet, sowie der maßgeblichen Protokollversion 2.0 vom 09.03.2017.

a: nach CONSORT 2010
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

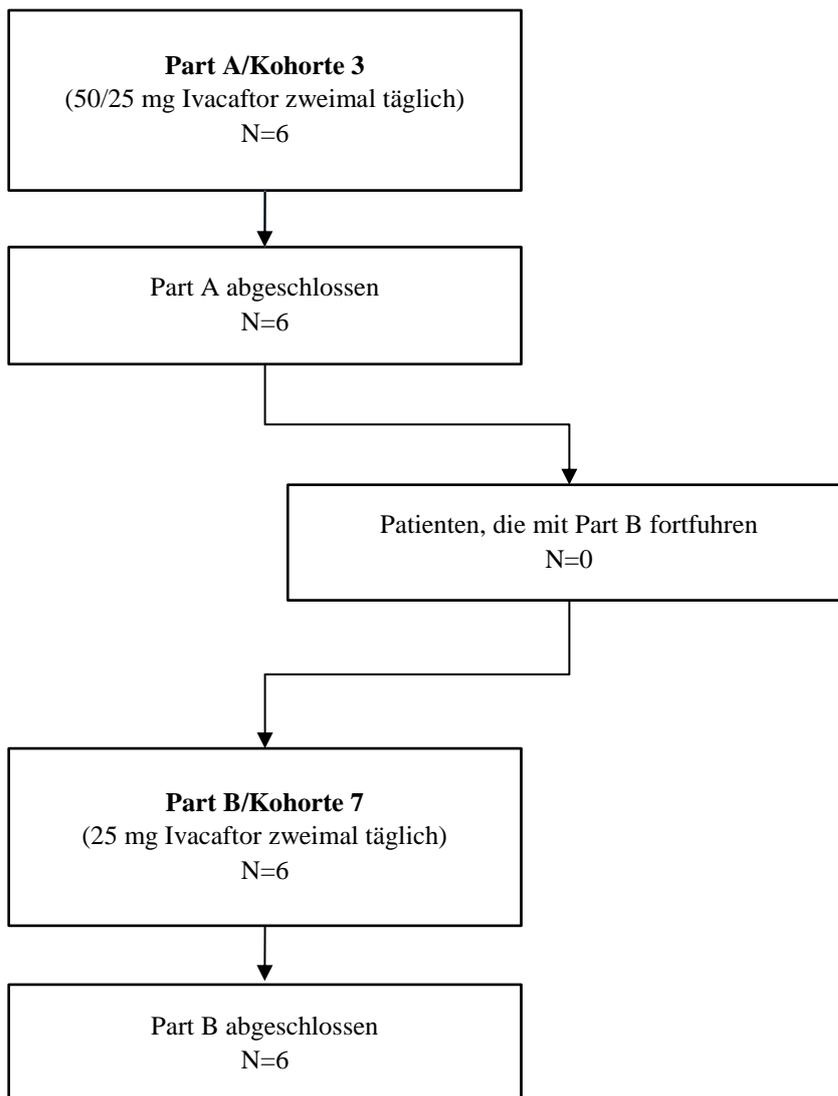


Abbildung 4-27: Flow-Chart der Studie VX15-770-124 (Kohorte 3 und Kohorte 7)

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 4-91 (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 [85]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A

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

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

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

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

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

Zwar liegt für die Studie VX15-770-124 zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Interimanalyse vor, jedoch war diese a priori definiert und berichtet für die Kohorten 3 und 7 die finalen Ergebnisse.

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**
- **Morbidität: Veränderung der Körpergröße z-Scores**
- **Morbidität: Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße**
- **Morbidität: pulmonale Exazerbationen**
- **Morbidität: CF-bedingte Hospitalisierung**
- **Morbidität: Veränderung der fäkalen Elastase-1**
- **Morbidität: Veränderung des IRT**
- **Morbidität: Veränderung der Lipase und Amylase (Pankreasenzyme)**
- **Morbidität: Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

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

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt:

- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE nach Schweregrad**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die mit der Studienmedikation assoziiert war**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

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

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

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

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
