

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 E

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im
Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot
bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und
auf dem zweiten Allel eine weitere Mutation aufweisen,
die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen
zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem
zweiten Allel unbekannt ist*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik	18
4.2.1 Fragestellung	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	20
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	34
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	36
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	37
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	46
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	47
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	51
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	53

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	54
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	54
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	54
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	54
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	55
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	57
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	58
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	59
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	62
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	62
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	63
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	64
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	64
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	65
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	65
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	65
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	68
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	69
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	69
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	69
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	69
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	70
4.6	Referenzliste.....	72
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	73
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	77
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	80
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	81
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	87

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	12
Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	22
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	49
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4 -17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	52
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	52
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	55
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	56

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	56
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	56
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	59
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	59
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	63
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	63
Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	69
Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	88
Tabelle 4-32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) bei F508del/MF, B) bei F508del/„Andere Mutation“.	14
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 3: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) bei F508del/MF, B) bei F508del/„Andere Mutation“.	66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>cystic fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
ELX	Elexacaftor
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVA	Ivacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Tripel-Kombination)
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MF	Minimalfunktion (<i>minimal function</i>)
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RF	Restfunktion (<i>residual function</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEZ	Tezacaftor
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>

UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Es besteht die Aufgabe, die Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) darzustellen. Die hierfür verwendete Methodik wird nachfolgend beschrieben. Die Firma Vertex bezieht die Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die Methodik für dieses Modul 4 E des Nutzendossiers.

Die Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wird im Folgenden im Modul 4 E zur besseren Lesbarkeit häufig als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder abgekürzt als IVA/TEZ/ELX bezeichnet. In Studienberichten und Zulassungsunterlagen ist oft die Reihenfolge der genannten drei Wirkstoffe verändert. So ist dort überwiegend die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche für dieselbe Tripel-Kombination steht.

Ivacaftor 150 mg Tabletten im Rahmen einer Kombinationstherapie mit IVA/TEZ/ELX ist zugelassen für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* Gen) aufweisen (1).

Bereits am 21.08.2020 wurde Ivacaftor zugelassen als Kombinationsbehandlung mit IVA/TEZ/ELX zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind (Anwendungsgebiet B) oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (Anwendungsgebiet A). Im Rahmen dieser Zulassung wurde am 26.08.2020 ein Nutzendossier beim G-BA eingereicht, welches die beiden genannten Anwendungsgebiete (AWG) umfasste (AWB A & B) und in den G-BA Beschlüssen vom 18.02.2021 resultierte (2, 3).

Im Zuge der Indikationserweiterung, die am 26.04.2021 erteilt wurde, wird die bisherige Indikation auf alle Patienten ab 12 Jahren erweitert, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1). Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung drei weitere Anwendungsgebiete.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) zur Behandlung der zystischen Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Im vorliegenden **Modul 4 E** wird die Indikation der Patienten ab 12 Jahren dargestellt, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den Restfunktions (RF)-, Minimalfunktions (MF)- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist.

In **Modul 4 C** wird die Indikation der Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation) auf dem zweiten Allel aufweisen.

In **Modul 4 D** sind Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine RF-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, Gegenstand der Bewertung.

Bei Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (4). Vertex hat dennoch bereits bei der Einreichung des entsprechenden Dossiers zu Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt (2, 3).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) entspricht der in der Zulassung definierten:

Ivacaftor 150 mg Tabletten im Rahmen einer Kombinationstherapie mit IVA/TEZ/ELX für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1).

Im vorliegenden Modul 4 E wird diejenige Teilpopulation der CF-Patienten ab 12 Jahren adressiert, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (= "andere/unbekannte Mutation").

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie der zusätzlichen Einnahme einer Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 300 mg/100 mg/200 mg (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen, welche in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27. Februar 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten zusätzlich *Best Supportive Care* erhalten (5).

Endpunkte

Es können keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt werden, da keine Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet E existiert.

Studientypen

Es konnte keine Studie jedweden Typs für das Anwendungsgebiet E identifiziert und eingeschlossen werden.

Datenquellen

Es konnten keine Studien zum Nachweis für einen Zusatznutzen identifiziert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	jugendliche und erwachsene Patienten ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (=“andere/unbekannte Mutation“).	1	Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation sind oder Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die keinerlei F508del-Mutation tragen oder Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die eine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf einem Allel sowie eine Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, die den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder Patienten mit zystischer Fibrose, die < 12 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1

Intervention	einmal täglich Ivacaftor 150 mg / Tezacaftor 100 mg / Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Best Supportive Care	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

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

Es konnten keine Studien zum Nachweis für einen Zusatznutzen identifiziert werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet E konnte keine Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine abgeschlossene Studie vorliegt.

Es ergibt sich für Anwendungsgebiet E aus Sicht von Vertex trotzdem ein Zusatznutzen. Dieser wird aus der Übertragbarkeit des in AWG A des Nutzendossiers (Ersteinreichung vom 26.08.2020) für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie – *Best Supportive Care* (BSC) – dargestellten erheblichen Zusatznutzens abgeleitet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für AWG A und das hier vorliegende AWG E identisch (BSC). Die Patienten in beiden Anwendungsgebieten tragen auf einem Allel die F508del-Mutation. Das AWG A umfasst Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Die Übertragbarkeitsargumente ergeben sich sowohl aus dem Wirkprinzip der hier zu bewertenden neuen Therapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als auch aus den im Modul 4A dargestellten klinischen Daten über 24 Wochen.

Ivacaftor 150 mg Tabletten im Rahmen einer Kombinationstherapie mit IVA/TEZ/ELX ist zugelassen für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1).

Das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen ist damit die ausschlaggebende Charakteristik der CF-Patienten laut Indikationsstellung und auch grundsätzlich für die Wirksamkeit des CFTR-Modulators Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) verantwortlich, da die F508del-Mutation auf die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht. Vor diesem wesentlichen Charakteristikum der weitgehenden Unabhängigkeit der Wirksamkeit von der konkreten Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens ist auch das Zulassungsverfahren begonnen worden und wurde mit der Zulassungserweiterung nunmehr diese breite Zulassung für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erteilt. Am zu erwartenden positiven Zusatzeffekt für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu BSC bestehen – auch mit der Erteilung der Zulassung und dem damit attestierten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis abgesichert – keine Zweifel.

In Abbildung 1 ist, basierend auf den Wirkprinzipien der Tripel-Kombination das Ansprechen von Minimalfunktions-, F508del- bzw. einer „anderen Mutation“ im CFTR-Gen gezeigt.



Abbildung 1: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) bei F508del/MF, B) bei F508del/„Andere Mutation“.

Im Modul 4 A (Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer D-584) ist der patientenrelevante Zusatznutzen der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit dem Genotyp F508del/MF beschrieben. Der G-BA hat dafür einen erheblichen Zusatznutzen

festgestellt (6). Bei diesem Genotyp spricht nur *eines* der beiden Allele auf die Therapie an – F508del; das MF-Allel trägt generell nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung 1, A), (7, 8). In der Zulassungsstudie VX17-445-102 (siehe Modul 4 A) trugen 78 % der Patienten eine Klasse I Mutation, bei der gar kein CFTR-Protein gebildet wird. Die Wirksamkeit bzgl. des primären Endpunkts (absolute Veränderung der Lungenfunktion, FEV₁%, [95%-KI]) war bei den Patienten mit Klasse I Mutation (14,4 [13,0; 15,7]) bzw. bei Patienten mit Missense- oder In-Frame-Deletionen (11,3 [9,1; 13,6]) ununterscheidbar (8). Die dort gezeigte Wirksamkeit sollte – bei identischer zVT – also auch für das hier vorliegende Anwendungsgebiet E mindestens erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation tragen.

Zusätzlich tragen die Patienten im Anwendungsgebiet E eine „andere Mutation“, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist bzw. ist die Mutation auf dem zweiten Allel bei diesen Patienten (bislang) unbekannt. Das Ansprechen dieser Mutationen auf die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX kann sehr heterogen sein; im schlechtesten Fall – wie die MF-Mutationen in Anwendungsgebiet A – zeigt sie gar kein Ansprechen (siehe Abbildung 1, B). Dies wurde für Komponenten der Tripel-Kombination *in vitro* untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Mutationen auf den CFTR-Potentiator Ivacaftor ansprechen, es also zu einer messbaren Erhöhung der CFTR-Aktivität *in vitro* kommt: Beispielsweise wurde die CFTR-Funktion der „anderen“ Mutationen T338I, I336K bzw. E92K (die weder als MF-, RF-, noch Gating-Mutation kategorisiert werden) zwischen 4 bis 7-fach verbessert (9). Zudem wurde für den CFTR-Korrektor Lumacaftor, der die gleiche Bindestelle im CFTR-Protein hat wie Tezacaftor (Bestandteil der Tripel-Kombination), gezeigt, dass auch für andere Mutationen als F508del die CFTR-Aktivität *in vitro* deutlich erhöht werden kann (10, 11). Ein CFTR-Korrektor, wie Lumacaftor oder Tezacaftor kann also zusätzlich zur CFTR-Funktion beitragen.

All diese Mutationen innerhalb des AWG E wurden, entweder aufgrund des assoziierten klinischen Bildes bzw. des Ausmaßes der Wiederherstellung der CFTR-Funktion *in vitro*, nicht zu den RF-Mutationen gezählt und somit nicht in klinischen Studien untersucht. Ihr Beitrag zur Wirksamkeit von IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) sollte aber den der Minimalfunktions-Mutationen, die *keinen* Beitrag leisten, in jedem Falle übersteigen. Der zusätzliche Beitrag ist jedoch für die verschiedenen Mutationen sehr unterschiedlich und für die Gesamtpopulation nicht abzuschätzen.

Aufgrund der enormen Anzahl dieser Mutationen können diese nicht alle in klinischen Studien untersucht werden. Das Verständnis dieser Situation zeigte sich auch durch die breit erteilte Zulassung für die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX sowohl in den USA (12) als auch in Europa (1), welche insbesondere auf die F508del-Mutation fokussiert.

Zusammenfassend zeigt sich also, dass die Korrektur des durch die F508del-Mutation verursachten Defektes auf einem Allel durch Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zum Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens im Vergleich zu BSC (im Anwendungsgebiet A belegt) geführt hat (6).

Daraus wird die Übertragbarkeit des Zusatznutzens auch für das hier diskutierte Anwendungsgebiet E abgeleitet. Prinzipiell ist aus dem zuvor Ausgeführten zu erwarten, dass der Zusatznutzen für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Anwendungsgebiet E ebenfalls ein erheblicher ist, da der Effekt von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu BSC im Anwendungsgebiet E – wie oben erläutert – mindestens so groß zu erwarten ist, wie er im Anwendungsgebiet A gezeigt wurde.

Dies ist einerseits darin begründet, dass die Patienten in beiden Anwendungsgebieten eine F508del-Mutation tragen, die für die Wirksamkeit ausschlaggebend ist; andererseits darin, dass Mutationen auf dem zweiten Allel zum AWG E gehören, die ein gewisses, über den reinen F508del-Effekt hinausgehendes, zusätzliches Ansprechen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu BSC zeigen sollten. Außerdem gehören zum Anwendungsgebiet aber auch solche Mutationen auf dem zweiten Allel, die – analog zu Minimalfunktionsmutationen – kein Ansprechen auf Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zeigen werden. Es liegt also eine gemischte Zielpopulation im Anwendungsgebiet E vor, bestehend aus einem nicht näher quantifizierbaren Anteil von Patienten, die analog zu den Patienten im Anwendungsgebiet A ansprechen sollten und solchen, die ein dazu vergleichsweise höheres Ansprechen zeigen werden (siehe Abbildung 1, B). Damit sollte im Vergleich zu BSC ein mindestens so hohes Ausmaß des Zusatznutzens wie im Anwendungsgebiet A erwartet werden. Im Detail kann der Zusatznutzen für das hier diskutierte Anwendungsgebiet E jedoch derzeit nicht genauer quantifiziert werden; die Übertragbarkeit des Ausmaßes des im Anwendungsgebiet A erreichten erheblichen Zusatznutzens ist jedoch – wie gezeigt – sehr plausibel. Die Aussagesicherheit wird wegen der fehlenden Evidenzbasis von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Daher wird für **Anwendungsgebiet E** bei der fehlenden Evidenzbasis aus einer vergleichenden RCT ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu BSC gesehen. Dieser Zusatznutzen beruht derzeit auf den dargelegten Übertragbarkeitsargumenten und befindet sich dahingehend auch in Übereinstimmung mit der Beurteilung durch die EMA.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und Erwachsene mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere/unbekannte Mutation“).	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

Es besteht die Aufgabe, die Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) darzustellen. Die hierfür verwendete Methodik wird nachfolgend beschrieben. Die Firma Vertex bezieht die Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die Methodik für dieses Modul 4 E des Nutzendossiers.

Die Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wird im Folgenden im Modul 4 E zur besseren Lesbarkeit häufig als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder abgekürzt als IVA/TEZ/ELX bezeichnet. In Studienberichten und Zulassungsunterlagen ist oft die Reihenfolge der genannten drei Wirkstoffe verändert. So ist dort überwiegend die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche für dieselbe Tripel-Kombination steht.

Ivacaftor 150 mg Tabletten im Rahmen einer Kombinationstherapie mit IVA/TEZ/ELX ist zugelassen für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* Gen) aufweisen (1).

Bereits am 21.08.2020 wurde Ivacaftor zugelassen als Kombinationsbehandlung mit IVA/TEZ/ELX zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind (Anwendungsgebiet B) oder heterozygot für die F508del-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (Anwendungsgebiet A). Im Rahmen dieser Zulassung wurde am 26.08.2020 ein Nutzendossier beim G-BA eingereicht, welches die beiden genannten Anwendungsgebiete (AWG) umfasste (AWB A & B) und in den G-BA Beschlüssen vom 18.02.2021 resultierte (2, 3).

Im Zuge der Indikationserweiterung, die am 26.04.2021 erteilt wurde, wird die bisherige Indikation auf alle Patienten ab 12 Jahren erweitert, die mindestens eine F508del-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen (1). Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung drei weitere Anwendungsgebiete.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) zur Behandlung der zystischen Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Im vorliegenden **Modul 4 E** wird die Indikation der Patienten ab 12 Jahren dargestellt, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im *CFTR*-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den Restfunktions (RF)-, Minimalfunktions (MF)- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist.

In **Modul 4 C** wird die Indikation der Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im *CFTR*-Gen sowie eine Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation) auf dem zweiten Allel aufweisen.

In **Modul 4 D** sind Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im *CFTR*-Gen sowie eine RF-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, Gegenstand der Bewertung.

Bei Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (4). Vertex hat dennoch bereits bei der Einreichung des entsprechenden Dossiers zu Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt (2, 3).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) entspricht der in der Zulassung definierten:

Ivacaftor 150 mg Tabletten im Rahmen einer Kombinationstherapie mit IVA/TEZ/ELX für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im *CFTR*-Gen haben (1).

Im vorliegenden Modul 4 E wird diejenige Teilpopulation der CF-Patienten ab 12 Jahren adressiert, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im *CFTR*-Gen sind sowie auf dem

zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (= “andere/unbekannte Mutation“).

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie der zusätzlichen Einnahme einer Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 300 mg/100 mg/200 mg (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen, welche in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27. Februar 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten zusätzlich *Best Supportive Care* erhalten (5).

Endpunkte

Es können keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt werden, da keine Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet E existiert.

Studientypen

Es konnte keine Studie jedweden Typs für das Anwendungsgebiet E identifiziert und eingeschlossen werden.

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.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wird nach Studien gesucht, die die Kriterien erfüllen, die in der nachfolgenden Tabelle definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabelle erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	jugendliche und erwachsene Patienten ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (=“andere/unbekannte Mutation“).	1	Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation sind oder Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die keinerlei F508del-Mutation tragen oder Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die eine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf einem Allel sowie eine Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, die den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder Patienten mit zystischer Fibrose, die < 12 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	einmal täglich Ivacaftor 150 mg / Tezacaftor 100 mg / Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Best Supportive Care	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4

Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

Begründung der einzelnen Kriterien:

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation entspricht einer Teilpopulation der Zielpopulation, d.h. der Population der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels. Die hier in Modul 4 E zu beurteilende Teilpopulation umfasst die Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (= "andere/unbekannte Mutation").

Intervention:

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Demnach ist die orale Einnahme von jeweils zwei Tabletten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 100 mg/50 mg/75 mg einmal täglich (morgens) plus 150 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends) vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird *Best Supportive Care* herangezogen. Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie folgt der Festlegung in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), welches am 27. Februar 2020 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5).

Endpunkte:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde nach Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten gesucht, die die Morbidität, Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der zystischen Fibrose beschreiben.

Studientyp:

Es wird ausschließlich nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Zulassung neuer Medikamente bei zystischer Fibrose (13).

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

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.

Am 15.03.2021 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Hierfür wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

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

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter (14) für die Suche nach RCT angewendet.

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ 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](http://www.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/anzneimittel-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.

Am 15.03.2021 erfolgte eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet. Diese wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP).

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Im Suchportal der EMA (*Clinical Data*) sowie im AMIS wird gezielt nach zusätzlicher Information in Form von Studienergebnissen gesucht für Studien, die durch die Recherche in den Literaturdatenbanken sowie in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

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.

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

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 Internetseite des G-BA wurde am 15.03.2021 nach in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation durchsucht.

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 Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte wurden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, falls sie als relevant eingestuft wurden. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wurde für die Treffer aus den Studienregistern bzw. der Internetseite des G-BA angewendet. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht relevant.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)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.

Nicht zutreffend.

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.

Es können keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt werden, da keine Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet E existieren.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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

⁵ 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.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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^{7,5} 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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Es können keine Subgruppenergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt werden, da keine Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet E existieren.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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.*
- *Genauere 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 wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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 4-4: 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
-	-	-	-	-	-

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.03.2021 wieder.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

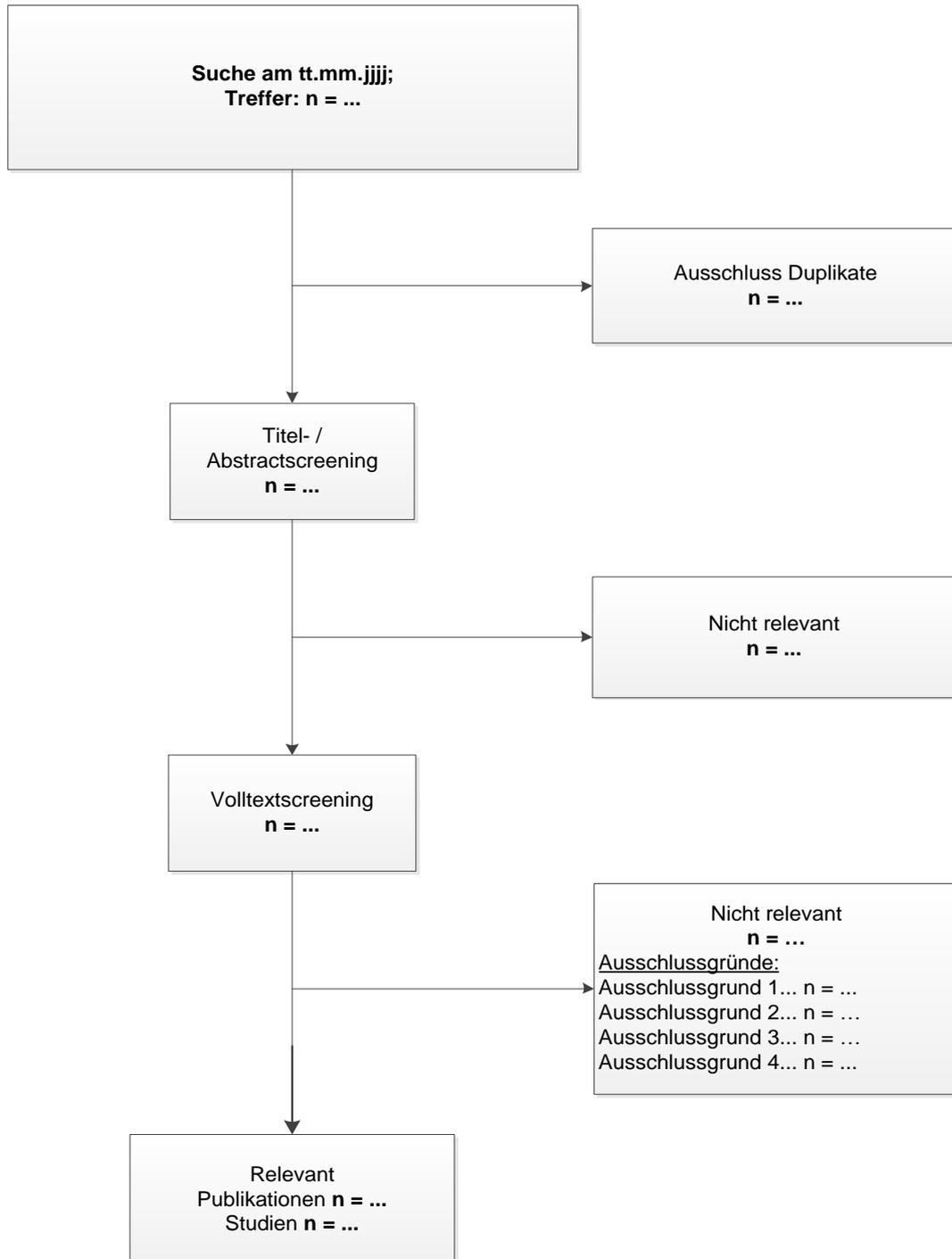
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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



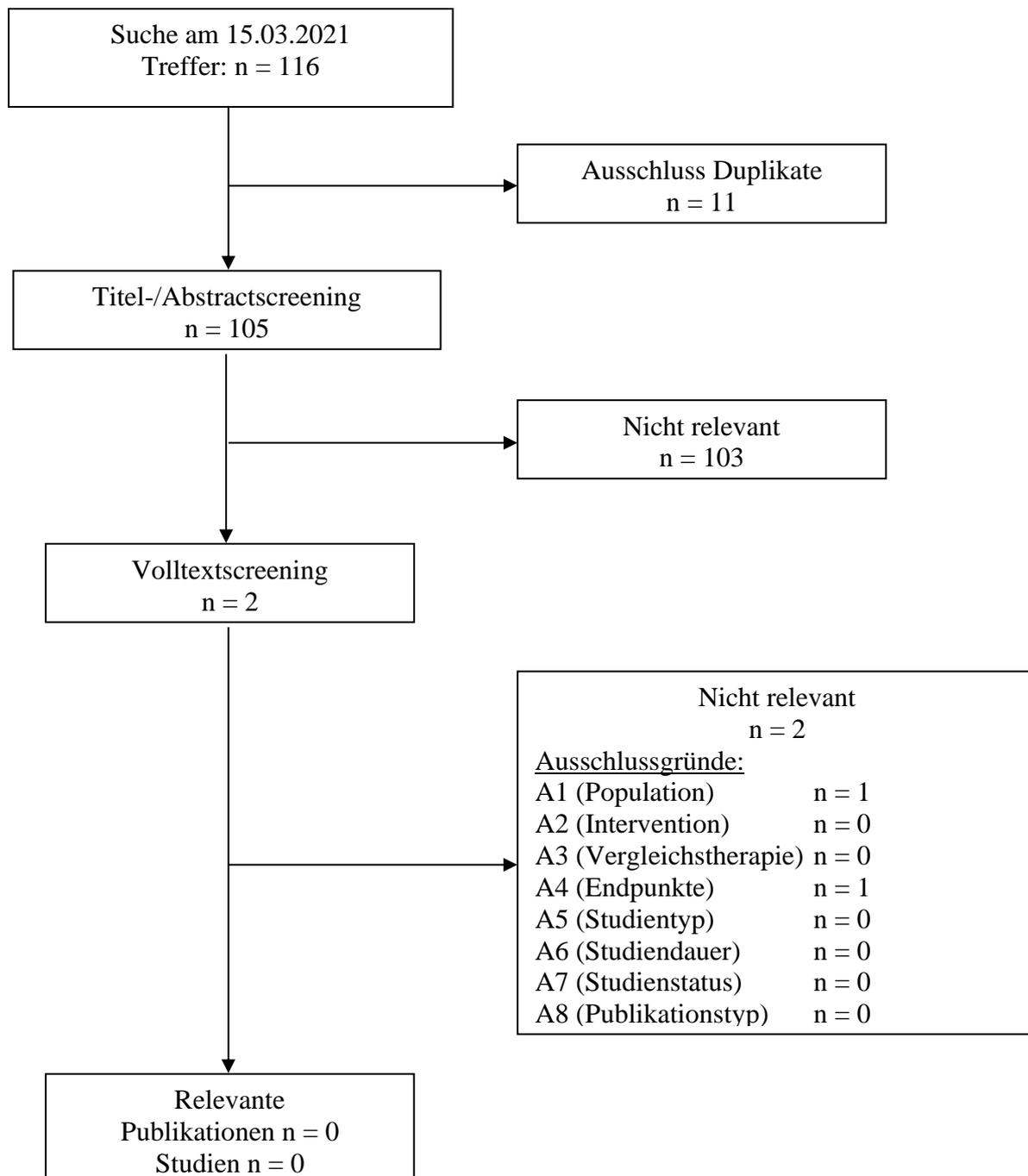


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-4) 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 4-6: 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)
-	-	-	-	-

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.

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.03.2021 wieder.

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 4-4) 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 4-7: 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)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.03.2021 wieder.

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 4-8: 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])
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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 4-9: 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
-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 4-10: 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.
-	-	-	-

Tabelle 4-11: 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
-	-	-	-	-

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 relevant.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es können keine Ergebnisse dargestellt werden, da keine RCT eingeschlossen wurde.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es können keine Ergebnisse dargestellt werden, da keine RCT eingeschlossen wurde.

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 relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

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 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 Effektmotifikatoren 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.

¹⁶ unbesetzt

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 -17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
-	-	-	-	-	-	-
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 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 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
-	-	-	-	-	-	-
k.A.: keine Angabe.						

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.

Es können keine Ergebnisse dargestellt werden, da keine RCT eingeschlossen wurde.

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).

Es wurden keine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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*

Es wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht.

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 relevant.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-20: 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>
-	-	-	-	-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-22: 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
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
-	-

Nicht relevant.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

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).

Es wurden keine Studien in einen indirekten Vergleich eingeschlossen.

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

Dem pharmazeutischen Unternehmer sind keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt. Es wurde auch nicht nach weiteren Studien dieses Typs recherchiert.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-24: 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		
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht relevant.

4.3.2.2.4 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).

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

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*

Dem pharmazeutischen Unternehmer sind keine weiteren Untersuchungen im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt. Es wurde auch nicht nach weiteren Untersuchungen recherchiert.

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.

Nicht relevant.

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 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
-	-

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.

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

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

4.3.2.3.3.2 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 relevant.

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).

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

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.

Es konnten keine Studien zum Nachweis für einen Zusatznutzen identifiziert werden. Es werden daher für dieses Modul 4 E keine Unterlagen eingereicht.

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.

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet E konnte keine Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine abgeschlossene Studie vorliegt.

Es ergibt sich für Anwendungsgebiet E aus Sicht von Vertex trotzdem ein Zusatznutzen. Dieser wird aus der Übertragbarkeit des in AWG A des Nutzendossiers (Ersteinreichung vom 26.08.2020) für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – *Best Supportive Care* (BSC) – dargestellten erheblichen Zusatznutzens abgeleitet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für AWG A und das hier vorliegende AWG E identisch (BSC). Die Patienten in beiden Anwendungsgebieten tragen auf einem Allel die F508del-Mutation. Das AWG A umfasst Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Die Übertragbarkeitsargumente ergeben sich sowohl aus dem Wirkprinzip der hier zu bewertenden neuen Therapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als auch aus den im Modul 4A dargestellten klinischen Daten über 24 Wochen.

Ivacaftor 150 mg Tabletten im Rahmen einer Kombinationstherapie mit IVA/TEZ/ELX ist zugelassen für CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1).

Das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen ist damit die ausschlaggebende Charakteristik der CF-Patienten laut Indikationsstellung und auch grundsätzlich für die Wirksamkeit des CFTR-Modulators Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) verantwortlich, da die F508del-Mutation auf die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht. Vor diesem wesentlichen Charakteristikum der weitgehenden Unabhängigkeit der Wirksamkeit von der konkreten Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens ist auch das Zulassungsverfahren begonnen worden und wurde mit der Zulassungserweiterung nunmehr diese breite Zulassung für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erteilt. Am zu erwartenden positiven Zusatzeffekt für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu BSC bestehen – auch mit der Erteilung der Zulassung und dem damit attestierten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis abgesichert – keine Zweifel.

In Abbildung 1 ist, basierend auf den Wirkprinzipien der Tripel-Kombination das Ansprechen von Minimalfunktions-, F508del- bzw. einer „anderen Mutation“ im CFTR-Gen gezeigt.



Abbildung 3: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) bei F508del/MF, B) bei F508del/„Andere Mutation“.

Im Modul 4 A (Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer D-584) ist der patientenrelevante Zusatznutzen der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit dem Genotyp F508del/MF beschrieben. Der G-BA hat dafür einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt (6). Bei diesem Genotyp spricht nur *eines* der beiden Allele auf die Therapie an – F508del; das MF-Allel trägt generell nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung 1, A), (7, 8). In der Zulassungsstudie VX17-445-102 (siehe Modul 4 A) trugen 78 % der Patienten eine Klasse I Mutation, bei der gar kein CFTR-Protein gebildet wird. Die Wirksamkeit bzgl. des primären Endpunkts (absolute Veränderung der Lungenfunktion, FEV₁%, [95%-KI]) war bei den Patienten mit Klasse I Mutation (14,4 [13,0; 15,7]) bzw. bei Patienten mit Missense- oder In-Frame-Deletionen (11,3 [9,1; 13,6]) ununterscheidbar (8). Die dort gezeigte Wirksamkeit sollte – bei identischer zVT – also auch für das hier vorliegende Anwendungsgebiet E mindestens erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation tragen.

Zusätzlich tragen die Patienten im Anwendungsgebiet E eine „andere Mutation“, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist bzw. ist die Mutation auf dem zweiten Allel bei diesen Patienten (bislang) unbekannt. Das Ansprechen dieser Mutationen auf die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX kann sehr heterogen sein; im schlechtesten Fall – wie die MF-Mutationen in Anwendungsgebiet A – zeigt sie gar kein Ansprechen (siehe Abbildung 1, B). Dies wurde für Komponenten der Tripel-Kombination *in vitro* untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Mutationen auf den CFTR-Potentiator Ivacaftor ansprechen, es also zu einer messbaren Erhöhung der CFTR-Aktivität *in vitro* kommt: Beispielsweise wurde die CFTR-Funktion der „anderen“ Mutationen T338I, I336K bzw. E92K (die weder als MF-, RF-, noch Gating-Mutation kategorisiert werden) zwischen 4 bis 7-fach verbessert (9). Zudem wurde für den CFTR-Korrektor Lumacaftor, der die gleiche Bindestelle im CFTR-Protein hat wie Tezacaftor (Bestandteil der Tripel-Kombination), gezeigt, dass auch für andere Mutationen als F508del die CFTR-Aktivität *in vitro* deutlich erhöht werden kann (10, 11). Ein CFTR-Korrektor, wie Lumacaftor oder Tezacaftor kann also zusätzlich zur CFTR-Funktion beitragen.

All diese Mutationen innerhalb des AWG E wurden, entweder aufgrund des assoziierten klinischen Bildes bzw. des Ausmaßes der Wiederherstellung der CFTR-Funktion *in vitro*, nicht zu den RF-Mutationen gezählt und somit nicht in klinischen Studien untersucht. Ihr Beitrag zur Wirksamkeit von IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) sollte aber den der Minimalfunktions-Mutationen, die *keinen* Beitrag leisten, in jedem Falle übersteigen. Der zusätzliche Beitrag ist jedoch für die verschiedenen Mutationen sehr unterschiedlich und für die Gesamtpopulation nicht abzuschätzen.

Aufgrund der enormen Anzahl dieser Mutationen können diese nicht alle in klinischen Studien untersucht werden. Das Verständnis dieser Situation zeigte sich auch durch die breit erteilte Zulassung für die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX sowohl in den USA (12) als auch in Europa (1), welche insbesondere auf die F508del-Mutation fokussiert.

Zusammenfassend zeigt sich also, dass die Korrektur des durch die F508del-Mutation verursachten Defektes auf einem Allel durch Ivacaftor (zuzüglich

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zum Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens im Vergleich zu BSC (im Anwendungsgebiet A belegt) geführt hat (6).

Daraus wird die Übertragbarkeit des Zusatznutzens auch für das hier diskutierte Anwendungsgebiet E abgeleitet. Prinzipiell ist aus dem zuvor Ausgeführten zu erwarten, dass der Zusatznutzen für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Anwendungsgebiet E ebenfalls ein erheblicher ist, da der Effekt von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu BSC im Anwendungsgebiet E – wie oben erläutert – mindestens so groß zu erwarten ist, wie er im Anwendungsgebiet A gezeigt wurde.

Dies ist einerseits darin begründet, dass die Patienten in beiden AWGs eine F508del-Mutation tragen, die für die Wirksamkeit ausschlaggebend ist; andererseits darin, dass Mutationen auf dem zweiten Allel zum AWG E gehören, die ein gewisses, über den reinen F508del-Effekt hinausgehendes, zusätzliches Ansprechen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu BSC zeigen sollten. Außerdem gehören zum Anwendungsgebiet aber auch solche Mutationen auf dem zweiten Allel, die – analog zu Minimalfunktionsmutationen – kein Ansprechen auf Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zeigen werden. Es liegt also eine gemischte Zielpopulation im Anwendungsgebiet E vor, bestehend aus einem nicht näher quantifizierbaren Anteil von Patienten, die analog zu den Patienten im Anwendungsgebiet A ansprechen sollten und solchen, die ein dazu vergleichsweise höheres Ansprechen zeigen werden (siehe Abbildung 1, B). Damit sollte im Vergleich zu BSC ein mindestens so hohes Ausmaß des Zusatznutzens wie im Anwendungsgebiet A erwartet werden. Im Detail kann der Zusatznutzen für das hier diskutierte Anwendungsgebiet E jedoch derzeit nicht genauer quantifiziert werden; die Übertragbarkeit des Ausmaßes des im Anwendungsgebiet A erreichten erheblichen Zusatznutzens ist jedoch – wie gezeigt – sehr plausibel. Die Aussagesicherheit wird wegen der fehlenden Evidenzbasis von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Daher wird für **Anwendungsgebiet E** bei der fehlenden Evidenzbasis aus einer vergleichenden RCT ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu BSC gesehen. Dieser Zusatznutzen beruht derzeit auf den dargelegten Übertragbarkeitsargumenten und befindet sich dahingehend auch in Übereinstimmung mit der Beurteilung durch die EMA.

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 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und Erwachsene mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere/unbekannte Mutation“).	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

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 relevant.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht relevant.

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. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation). 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation). 2021.
4. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2008.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-257. 27. Februar 2020. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlusentwurf 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020.
7. Keating, D, Marigowda, G, Burr, L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1612-20.
8. Middleton, PG, Mall, MA, Drevinek, P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-19.
9. Van Goor, F, Yu, H, Burton, B, et al. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros.* 2014;13(1):29-36.
10. Han, ST, Rab, A, Pellicore, MJ, et al. Residual function of cystic fibrosis mutants predicts response to small molecule CFTR modulators. *JCI Insight.* 2018;3(14).
11. Ren, HY, Grove, DE, De La Rosa, O, et al. VX-809 corrects folding defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein through action on membrane-spanning domain 1. *Mol Biol Cell.* 2013;24(19):3016-24.
12. Vertex Pharmaceuticals Inc. Trikafta. Highlights of prescribing information. United States. 2020.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
14. Wong, SS, Wilczynski, NL, Haynes, RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.

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 ²¹] – 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

²¹ 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	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	15.03.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ivacaftor*	918
S2	RN(873054-44-5)	0
S3	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	204
S4	S1 OR S2 OR S3	964
S5	tezacaftor*	182
S6	RN(1152311-62-0)	0
S7	"VX-661" OR "VX 661" OR VX661	24
S8	S5 OR S6 OR S7	194
S9	elexacaftor*	90
S10	RN(2216712-66-0)	0
S11	"VX-445" OR "VX 445" OR VX445	22
S12	S9 OR S10 OR S11	99
S13	S4 AND S8 AND S12	97
S14	trikafta OR kaftrio	16
S15	S13 OR S14	105
S16	DTYPE("randomized controlled trial")	526.043
S17	randomised OR randomized	982.968
S18	placebo	252.309
S19	S16 OR S17 OR S18	1.054.934
S20	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4.799.572
S21	S19 NOT S20	1.010.564
S22	S15 AND S21	48

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	15.03.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S23	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor")	2.479
S24	ivacaftor*	3.106
S25	RN(873054-44-5)	2.014
S26	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	956
S27	S23 OR S24 OR S25 OR S26	3.193
S28	EMB.EXACT.EXPLODE("tezacaftor")	273
S29	tezacaftor*	593
S30	RN(1152311-62-0)	254
S31	"VX-661" OR "VX 661" OR VX661	181
S32	S28 OR S29 OR S30 OR S31	659
S33	EMB.EXACT.EXPLODE("elexacaftor")	66
S34	elexacaftor*	219
S35	RN(2216712-66-0)	53
S36	"VX-445" OR "VX 445" OR VX445	47
S37	S33 OR S34 OR S35 OR S36	240
S38	S27 AND S32 AND S37	236
S39	trikafta OR kaftrio	44
S40	EMB.EXACT.EXPLODE ("elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor")	163
S41	S38 OR S39 OR S40	238
S42	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1.656.436
S43	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	224.270
S44	placebo*	484.542
S45	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	403.528
S46	S42 OR S43 OR S44 OR S45	1.931.366
S47	S41 AND S46	41
S48	S22 OR S47	89
S49	S22 OR S47	78 ^a

^a Duplikate werden aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt (relevante Treffer: Medline: n=48, Embase: n=30).

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.03.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(trikafta OR kaftrio):ti,ab,kw	2
#2	(ivacaftor OR kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770):ti,ab,kw	431
#3	(tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661):ti,ab,kw	112
#4	(elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445):ti,ab,kw	30
#5	#2 AND #3 AND #4	29
#6	#1 OR #5	27

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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), 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	Treffer insgesamt	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	29	0	29
EU Clinical Trials Register	18	4	14
WHO – ICTRP-Portal	110	74	36

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.03.2021
Suchstrategie	kaftrio OR trikafta OR ((ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770) AND (tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445)) [field : other terms]
Treffer	29

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.03.2021
Suchstrategie	Suche 1: trikafta OR kaftrio Suche 2: (elexacaftor OR VX445 OR "VX 445" OR "VX-445") AND (tezacaftor OR "VX 661" OR VX661 OR "VX-661") AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770 OR "VX-770")
Treffer	Suche 1: 4 Suche 2: 14 Unikate: 14

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.03.2021
Suchstrategie	Suche 1: kaftrio OR trikafta Suche 2: ivacaftor AND tezacaftor AND elexacaftor Suche 3: ivacaftor AND tezacaftor AND VX-445 Suche 4: vx-770 AND vx-661 AND vx-445 Suche 5: elexacaftor OR vx-445
Treffer	insgesamt: 110 davon Duplikate: 74 Unikate: 36

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

1	Shteinberg, M, Taylor-Cousar, JL. Impact of cftr modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. European Respiratory Review. 2020;29(155).	A1
2	Southern, KW, Murphy, J, Sinha, IP, Nevitt, SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). The Cochrane database of systematic reviews. 2020;12:CD010966.	A4

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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 Registereinträgen 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

1.	Euctr. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A5
2.	Euctr. A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44	A1
3.	Euctr. 2017. A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1
4.	Euctr. 2018. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A1
5.	Euctr. 2018. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A1
6.	Euctr. 2019. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A5
7.	Euctr. 2019. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A1
8.	Euctr. 2019. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A1
9.	Euctr. 2020. 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; Abrufbar unter:	A1

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	
10.	Euctr. 2020. A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozyg; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42	A1
11.	Euctr. 2020. A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A5
12.	Euctr. 2020. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A1
13.	Euctr. 2020. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A5
14.	Euctr. 2020. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
15.	Clinicaltrials.gov. VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210 ;	A5
16.	Clinicaltrials.gov. ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients With at Least One F508del Mutation, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702360 ;	A5
17.	Clinicaltrials.gov. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471 ;	A1
18.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548 ;	A1
19.	Clinicaltrials.gov. 2018. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779 ;	A1
20.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444 ;	A1
21.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574 ;	A5
22.	Clinicaltrials.gov. 2018. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692 ;	A2
23.	Clinicaltrials.gov. 2018. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910 ;	A5
24.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972 ;	A5
25.	Clinicaltrials.gov. 2019. Trikafta in Cystic Fibrosis Patients, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061 ;	A5

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

26.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806 ;	A5
27.	Clinicaltrials.gov. 2019. Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366 ;	A5
28.	Clinicaltrials.gov. 2019. 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), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353 ;	A1
29.	Clinicaltrials.gov. 2019. Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702 ;	
30.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047 ;	A5
31.	Clinicaltrials.gov. 2020. 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, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817 ;	A1
32.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761 ;	A5
33.	Clinicaltrials.gov. 2020. 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, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790 ;	A1
34.	Clinicaltrials.gov. 2020. Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050 ;	A5
35.	Clinicaltrials.gov. 2020. Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793 ;	A1
36.	Clinicaltrials.gov. 2020. Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618185 ;	A2
37.	Clinicaltrials.gov. 2020. Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153 ;	A5
38.	Clinicaltrials.gov. 2020. Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602468 ;	A5
39.	Clinicaltrials.gov. 2021. 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, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515 ;	A1
40.	Clinicaltrials.gov. 2021. A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599465 ;	A5
41.	Clinicaltrials.gov. 2021. The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823 ;	A5
42.	Clinicaltrials.gov. 2021. The PROMISE Pediatric Study 6 to 11 Years Old, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613128 ;	A2
43.	Clinicaltrials.gov. 2021. Effects of Metformin on Airway Ion Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis-related Diabetes, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383 ;	A5
44.	Ictrp. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1
45.	Ictrp. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1
46.	Ictrp. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03227471	A1
47.	Ictrp. 2018. Trikafta in Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03506061	A5

48.	Ictrp. 2018. 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); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525444	A1
49.	Ictrp. 2018. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525548	A1
50.	Ictrp. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525574	A5
51.	Ictrp. 2018. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03691779	A1
52.	Ictrp. 2019. 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); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A1
53.	Ictrp. 2019. 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); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A1
54.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A5
55.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
56.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
57.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
58.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
59.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
60.	Ictrp. 2019. A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A5
61.	Ictrp. 2019. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A1
62.	Ictrp. 2019. Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A5
63.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04043806	A5
64.	Ictrp. 2019. Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056702	A5
65.	Ictrp. 2019. VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04058210	A5

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

66.	Ictrp. 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105972	A5
67.	Ictrp. 2019. 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; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183790	A1
68.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A1
69.	Ictrp. 2020. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42	A1
70.	Ictrp. 2020. A study Evaluating the effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44	A5
71.	Ictrp. 2020. Real world health outcomes in people with cystic fibrosis after initiation of a new combination treatment; Abrufbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN53454974	A5
72.	Ictrp. 2020. 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; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04353817	A1
73.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362761	A5
74.	Ictrp. 2020. Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04509050	A1
75.	Ictrp. 2020. Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04537793	A1
76.	Ictrp. 2020. 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; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545515	A1
77.	Ictrp. 2020. A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04599465	A1
78.	Ictrp. 2020. The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04684823	A5
79.	Ictrp. 2021. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04732910	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

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 4-31 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 4-31 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die 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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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:

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:

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:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

- *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:
