

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

*Ivacaftor (Kalydeco®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

### **Modul 4 D**

*Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation aufweisen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                      | Seite    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                       | <b>1</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                      | <b>4</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>6</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>7</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>                                                                     | <b>9</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                                     | 10       |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                    | 24       |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                             | 24       |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....                                           | 27       |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....                                                                                   | 32       |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                               | 33       |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....                                                                      | 33       |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                                   | 34       |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....                                                                    | 36       |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....                                                                            | 37       |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                  | 37       |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....                                                                         | 39       |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 39       |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                                      | 39       |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                           | 41       |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....                                                                                   | 42       |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                                       | 42       |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....                                                                                    | 44       |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 47       |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 47       |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 47       |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                             | 47       |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                                                   | 48       |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                 | 51       |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....                                                  | 52       |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 53       |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55       |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                                 | 55       |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                 | 57       |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                    | 58       |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....                                                                                  | 58       |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....                                                                              | 62       |
| 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....                                                                | 64       |

|             |                                                                                                                                                  |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....                                                                                                                          | 65 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                                                       | 65 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                                                    | 65 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                                                                        | 65 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                                                      | 66 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                              | 66 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                          | 68 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                          | 68 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                  | 69 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                           | 69 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                                                             | 69 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                 | 70 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                  | 70 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                             | 71 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                             | 72 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....                                                                                                                      | 72 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                                                              | 72 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....                                                                         | 72 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen .....                                                              | 73 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen .....                                             | 75 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen .....                                                              | 76 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                      | 77 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                                                | 79 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                                                     | 79 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                    | 79 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                                | 80 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                                                                                 | 80 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                                                                       | 80 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                 | 80 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....                                                          | 82 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 88 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                       | 88 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                                                            | 88 |
| 4.5.2       | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....                                          | 88 |
| 4.5.3       | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 89 |

|                                                                                                                                                        |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                          | 89         |
| 4.6 Referenzliste.....                                                                                                                                 | 90         |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                                                                          | <b>94</b>  |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b>                                                    | <b>99</b>  |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> | <b>101</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            | <b>103</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                                  | <b>123</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                                                                     | <b>126</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                       | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT .....                                                                                      | 13           |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien.....                                                               | 15           |
| Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....                              | 23           |
| Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT .....                                                                                      | 28           |
| Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien.....                                                               | 31           |
| Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                      | 48           |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 48           |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 52           |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                            | 53           |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                              | 54           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                          | 56           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                     | 57           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                               | 57           |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                    | 58           |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                              | 58           |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                            | 61           |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für<Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                  | 61           |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                          | 62           |
| Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....                                                                                                        | 63           |
| Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....                                            | 64           |
| Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                         | 66           |

|                                                                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                      | 66  |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                                              | 67  |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                              | 67  |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                                                       | 67  |
| Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                                                        | 70  |
| Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                            | 70  |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                               | 70  |
| Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                   | 71  |
| Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                    | 72  |
| Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....       | 73  |
| Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 76  |
| Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                         | 77  |
| Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                             | 78  |
| Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....                                                                                                | 79  |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....                                                                                                      | 79  |
| Tabelle 4-37: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....                                                | 88  |
| Tabelle 4-38 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...                                                                                                  | 124 |
| Tabelle 4-39 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....                                                                   | 127 |

**Abbildungsverzeichnis****Seite**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Wirkprinzipien der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei F508del/MF, B) Tezacaftor/Ivacaftor bei F508del/RF bzw. C) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei F508del/RF..... | 20 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                      | 50 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                      | 51 |
| Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                                    | 74 |
| Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                                    | 75 |
| Abbildung 6: Wirkprinzipien der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei F508del/MF, B) Tezacaftor/Ivacaftor bei F508del/RF bzw. C) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei F508del/RF..... | 85 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>   | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                  |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AESI               | UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest)                                                                  |
| AMIce/AMIS         | Arzneimittel-Informationssystem                                                                                                   |
| AM-NutzenV         | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                                                           |
| BMI                | Body Mass Index                                                                                                                   |
| BSC                | Best Supportive Care                                                                                                              |
| CF                 | Zystische Fibrose (cystic fibrosis)                                                                                               |
| CFQ-R              | Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised                                                                                             |
| CFTR               | Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator                                                                               |
| CINAHL             | Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature                                                                          |
| CONSORT            | Consolidated Standards of Reporting Trials                                                                                        |
| CTCAE              | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                                                                    |
| DIMDI              | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information                                                                 |
| EBM                | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                                                                   |
| EG                 | Europäische Gemeinschaft                                                                                                          |
| ELX                | Elexacaftor                                                                                                                       |
| EMA                | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)                                                                      |
| EMBASE             | Excerpta Medica dataBASE                                                                                                          |
| EU                 | Europäische Union                                                                                                                 |
| EU-CTR             | EU Clinical Trials Register                                                                                                       |
| FEV <sub>1</sub> % | Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent                                               |
| G-BA               | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                       |
| ICTRP              | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO                                                             |
| IQWiG              | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                                  |
| ITT                | Intention to treat                                                                                                                |
| IVA                | Ivacaftor                                                                                                                         |
| LCI <sub>2,5</sub> | Anzahl der Lungenumschläge, die erforderlich sind, um die end-tidale Inertgaskonzentration auf 1/40 des Startwertes zu reduzieren |
| MedDRA             | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                                                      |
| MEDLINE            | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online                                                                           |



| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                     |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| MF               | Minimalfunktion (minimal function)                                   |
| MMRM             | Mixed Model Repeated Measures                                        |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison                                           |
| NCT              | National Clinical Trial                                              |
| NHS              | National Health Service                                              |
| PD               | Pharmakodynamik                                                      |
| PK               | Pharmakokinetik                                                      |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA                                          |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)     |
| RF               | Restfunktion (residual function)                                     |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                     |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries                                          |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA                                       |
| STE              | Surrogate Threshold Effects                                          |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE              | Schwerwiegendes UE                                                   |
| TEZ              | Tezacaftor                                                           |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design      |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis                                               |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)              |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Das Arzneimittel Kalydeco® ist zugelassen im Rahmen einer Kombinationsbehandlung, bei der Ivacaftor gemeinsam mit der Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor<sup>1</sup>) gegeben wird (Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor]) [1, 2]. Die Kombinationstherapie Ivacaftor – in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) entspricht der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®). Diese Therapie ist seit August 2020 für die Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassen. Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet erweitert. Das entscheidende Kriterium für die sachgerechte Anwendung ist nun das Vorhandensein mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen [3, 4]. Zum 07. Januar 2022 wurde die Zulassung für die jüngeren Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erteilt, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Das im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet D umfasst dabei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die mit einer Restfunktion (residual function, RF) des CFTR-Proteins assoziiert ist. Diese werden fortlaufend bezeichnet als Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen oder kurz als Patienten mit F508del/RF-Mutation.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zur Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, mit F508del/RF-Mutation, gegenüber der zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) [5, 6].

---

<sup>1</sup> In Studien- und Zulassungsunterlagen ist teilweise die Reihenfolge der drei Wirkstoffe Ivacaftor (IVA), Tezacaftor (TEZ) und Elexacaftor (ELX) verändert. So ist dort häufig die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche ebenfalls für die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor steht.

Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [7].

### **Patientenpopulation**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) entspricht der in der Zulassung definierten Population:

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [1, 2].

Für die Nutzenbewertung wird entsprechend der mit dem G-BA abgestimmten Aufteilung für die Patienten ab 12 Jahren in die folgenden fünf Anwendungsgebiete unterschieden:

- Anwendungsgebiet A: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation aufweisen (Modul 4 A)
- Anwendungsgebiet B: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Modul 4 B)
- Anwendungsgebiet C: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Modul 4 C)
- Anwendungsgebiet D: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen (Modul 4 D)
- Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Modul 4 E)

Im vorliegenden Modul 4 D wird diejenige Teilpopulation adressiert, die eine RF-Mutation aufweist.

### **Interventionen und Vergleichstherapie**

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) und der zusätzlichen Einnahme einer Tablette Ivacaftor (75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) am Abend, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, wird Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen, welche im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 27.02.2020 für Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit dem gleichem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) [8]. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best Supportive Care (BSC) erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren [8]. Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Im vorliegenden Modul 4 D wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Kombinationstherapie weiterhin als Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bezeichnet; analog wird bei der entsprechenden Komparatortherapie ebenfalls die zusätzliche Gabe von BSC nicht mit aufgeführt.

### **Endpunkte**

Es können keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt werden, da keine Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet D existiert. Eine ausführliche Darstellung der als relevant betrachteten Endpunkte, welche auch für das vorliegende Anwendungsgebiet D zutreffend sind, findet sich in den Modulen 4 A und 4 B der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **Datenquellen**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, konnte keine randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) identifiziert und eingeschlossen werden.

Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

Die Nutzenbewertung für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Diskussion der Übertragbarkeit sowohl der für Anwendungsgebiet A (Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen) als auch der für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp identifizierten Evidenz. Für Anwendungsgebiet A umfasst diese eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation), die zulassungsbegründende, einarmige Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107. Für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp umfasst diese eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation).

Für die Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche (in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) sowie eine Suche in den einschlägigen Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR] und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO [ICTRP]) durchgeführt, um Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu identifizieren. Für Studien, die bereits durch die Recherche in den Literaturdatenbanken sowie der Recherche in den Studienregistern identifiziert worden waren, wurde zusätzlich auch im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), im Arzneimittelinformationssystem AMIce (ehemals AMIS) sowie auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen mit Ergebnisberichten gesucht. Darüber hinaus wurden alle von Vertex im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien einbezogen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Selektion von RCT wurden die nachfolgenden in Tabelle 4-1 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt.

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

|                   | Einschlusskriterium                                                                                                                                  | Einschlussgrund | Ausschlusskriterium                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Population</b> | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen | E1              | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine RF-Mutation auf dem zweiten Allel | A1              |

|                           | <b>Einschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                                              | <b>Ausschlussgrund</b> |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        | oder<br>Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <6 oder >11 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne CF |                        |
| <b>Intervention</b>       | <p>Für Patienten &lt;30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]</li> </ul> <p>Für Patienten ≥30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]</li> </ul> | E2                     | Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung                                                                                                                                                                          | A2                     |
| <b>Vergleichstherapie</b> | Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | E3                     | Andere Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                               | A3                     |
| <b>Endpunkte</b>          | <p>Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Morbidität</li> <li>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>Mortalität</li> <li>Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> <p>sind berichtet</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | E4                     | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet                                                                                                                                                | A4                     |
| <b>Studientyp</b>         | RCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | E5                     | Keine RCT                                                                                                                                                                                                               | A5                     |
| <b>Studiendauer</b>       | Mindestens 24 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | E6                     | Weniger als 24 Wochen                                                                                                                                                                                                   | A6                     |

|                                                                                                                                                                                                                | <b>Einschlusskriterium</b>                                                                                                        | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>                                                              | <b>Ausschlussgrund</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Studienstatus</b>                                                                                                                                                                                           | Studie abgeschlossen <sup>a</sup>                                                                                                 | E7                     | Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor                    | A7                     |
| <b>Publikationstyp</b>                                                                                                                                                                                         | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht | E8                     | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten | A8                     |
| <p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse von Interimsanalysen vorliegen.<br/>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                                                                                   |                        |                                                                                         |                        |

Für die Selektion von nicht randomisierten Studien wurden die nachfolgenden in Tabelle 4-2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien

|                   | <b>Einschlusskriterium</b>                                                                                                                           | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Ausschlussgrund</b> |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Population</b> | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen | E1                     | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine RF-Mutation auf dem zweiten Allel<br>oder<br>Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <6 oder >11 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne CF | A1                     |



|                                 | <b>Einschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Einschluss-<br/>grund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>                                                                                                | <b>Ausschluss-<br/>grund</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Intervention</b>             | <p>Für Patienten &lt;30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]</li> </ul> <p>Für Patienten ≥30 kg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]</li> </ul> | E2                           | Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung                                                                            | A2                           |
| <b>Vergleichs-<br/>therapie</b> | Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | E3                           | Nicht zutreffend                                                                                                          | A3                           |
| <b>Endpunkte</b>                | <p>Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Morbidität</li> <li>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>Mortalität</li> <li>Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> <p>sind berichtet</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | E4                           | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet                                                  | A4                           |
| <b>Studientyp</b>               | Keine Einschränkung auf RCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | E5                           | Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien | A5                           |
| <b>Studiendauer</b>             | Mindestens 24 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | E6                           | Weniger als 24 Wochen                                                                                                     | A6                           |
| <b>Studienstatus</b>            | Studie abgeschlossen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | E7                           | Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor                                                      | A7                           |

|                                                                                                                                                                                                        | Einschlusskriterium                                                                                                               | Einschlussgrund | Ausschlusskriterium                                                                     | Ausschlussgrund |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Publikationstyp</b>                                                                                                                                                                                 | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht | E8              | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten | A8              |
| a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse von Interimsanalysen vorliegen.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                   |                 |                                                                                         |                 |

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

Die Nutzenbewertung für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Diskussion der Übertragbarkeit sowohl der in Anwendungsgebiet A als auch der für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp identifizierten Evidenz. Für Anwendungsgebiet A umfasst diese eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation) sowie die zulassungsbegründende, einarmige Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (detaillierte Informationen zu den eingesetzten Methoden können Modul 4 A bzw. B, Abschnitte 4.2.5.2 und 4.2.5.5 entnommen werden). Für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp umfasst diese eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation. Detaillierte Informationen zu den eingesetzten Methoden können Modul 4 C bzw. D, Abschnitte 4.2.5.2 und 4.2.5.5 der entsprechenden Verfahren [Vorgangsnummer 2021-06-01-D-685 bzw. 2021-06-01-D-687] entnommen werden [9, 10]).

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das vorliegende Indikationsgebiet für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) umfasst Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen. Als zVT wird Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen, welche im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 27.02.2020 für Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) [8]. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen,

zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet D kann keine direkte Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine passende Studie identifiziert wurde. Die europäische Zulassungserweiterung für diese Patienten basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert. Anhand des Phase-III-Studienprogramms der Patienten im Alter ab 12 Jahren (Studien VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) konnte die Wirksamkeit bei allen Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen tragen, gezeigt werden [11].

Für die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target“ der Kombinationstherapie ist [11]. Die Effektivität von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) ist somit weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens, welches sich sowohl in der breiten Zulassung der Therapie widerspiegelt, als auch von klinischen Experten bestätigt wird (u. a. im Stellungnahmeprozess zur Kombinationstherapie für CF-Patienten ab 12 Jahren) [12].

Anhand des Phase-III-Studienprogramms der Patienten im Alter ab 12 Jahren (Studien VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) konnte die Wirksamkeit bei allen Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen tragen, gezeigt werden [11]. Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der Kinderverordnung der Europäischen Union (EU) (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics der EMA [13] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Zudem liegt durch Anwendungsgebiet A Evidenz für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, vor. Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation spricht ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf die Therapie an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) wird nicht beeinflusst [14, 15]. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Effektivität von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) bei Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation wenigstens der Effektivität von Patienten mit F508del/MF-Mutation entspricht (siehe Abbildung 1 und deren Erläuterung). Dies wird auch von klinischen Experten bestätigt [12].

Für eine Übertragbarkeit der Daten von CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation auf Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit der gleichen Mutation bzw. für die Übertragbarkeit von Daten anderer Genotypen sprechen die nachfolgenden Argumente:

- Es konnte eine konsistente Pharmakokinetik Exposition über die verschiedenen Genotypen hinweg in den Studien VX17-445-102 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation), VX17-445-103 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation) und VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation; Patienten mit F508del/RF-Mutation) gezeigt werden [11].
- Es wurden robuste und klinisch relevante Wirksamkeitsdaten bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren mit den gleichen Genotypen waren.
- Es konnten statistisch signifikante Vorteile der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit dem gleichen Genotyp gezeigt werden.
- Zudem liegen bei jüngeren und älteren Patienten identische pathophysiologische Charakteristika vor, so dass zu erwarten ist, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Charakteristika [16].

Durch die breite Zulassung von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine Übertragbarkeit der Evidenz sowohl alters- als auch mutationsübergreifend [11]; im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert [17].

Abbildung 1 veranschaulicht das Wirkprinzip der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei verschiedenen Mutationskombinationen; es wird das Ansprechen des Proteinproduktes des CFTR-Allels mit MF-, F508del- bzw. RF-Mutationen im CFTR-Gen auf den jeweiligen CFTR-Modulator gezeigt.

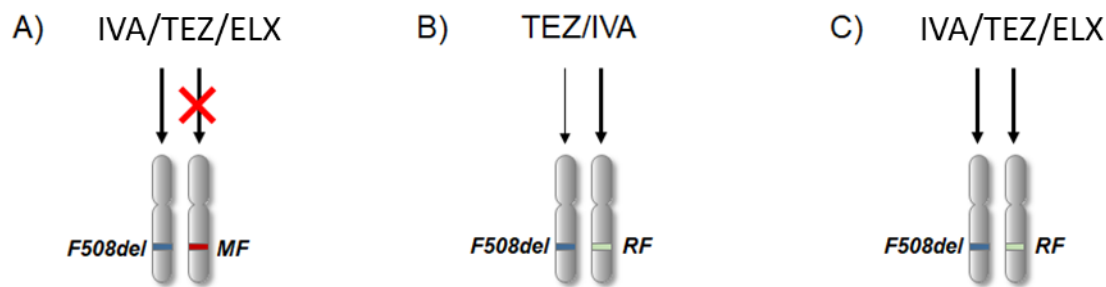


Abbildung 1: Wirkprinzipien der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei F508del/MF, B) Tezacaftor/Ivacaftor bei F508del/RF bzw. C) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei F508del/RF.

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) spricht bei einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ausschließlich das Proteinprodukt des F508del-Mutation-Allels an; das Proteinprodukt des MF-Mutation-Allels trägt nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung 1, A), [14, 15].

Die zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurde ebenso in der Patientenpopulation mit dem Genotyp F508del/MF untersucht und es wurde gezeigt, dass der CFTR-Modulator Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei diesen Patienten keine Wirksamkeit entfaltet [18]. Die Hinzunahme des neuen CFTR-Korrektors Elexacaftor zur Fixkombination Tezacaftor/Ivacaftor war notwendig für die sehr eindrucksvollen, für diese Altersgruppe bisher nicht erreichten positiven Behandlungseffekte, die in Anwendungsgebiet A gezeigt werden (d. h. für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen). Dieser Vergleich macht deutlich, dass die Behandlung des Proteinproduktes des F508del-Mutation-Allels durch die Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu der Dual-Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sehr viel effektiver ist und somit auch zu einer besseren Wirksamkeit bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/RF-Mutation führen sollte. Von klinischen Experten wird die Kombinationstherapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet [12].

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass durch die Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ein deutlich verbessertes Ansprechen des Proteinproduktes des F508del-Mutation-Allels als bei der Dual-Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erreicht wird. Dieser Beitrag wird durch den zusätzlichen CFTR-Korrektor Elexacaftor geleistet. Zugleich bleibt die Wirksamkeit durch das Ansprechen des Proteinproduktes des RF-Mutation-Allels auf Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vollständig erhalten (Tezacaftor/Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor] ist Bestandteil von Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor]). Die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, muss folgerichtig in Summe über der der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen.

Daher ergibt sich für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen ein Zusatznutzen, der sich durch das Wirkprinzip der hier zu bewertenden Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX18-445-104 bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation begründet.

Die für Anwendungsgebiet A identifizierte Evidenz umfasst eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo<sup>2</sup> (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation) sowie die zulassungsbegründende Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der RCT VX19-445-116 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3, für die Darstellung der Ergebnisse der Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.3). Die Gesamtschau der Daten zeigt eindrücklich, dass Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation zu positiven, patientenrelevanten Effekten führt und deutliche, bisher nicht erreichte Vorteile gegenüber Placebo aufweist.

Die in der RCT VX19-445-116 und in der der Zulassungsstudie VX18-445-106 gezeigte Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten mit einer F508del/MF-Mutation sollte mindestens auch für das Anwendungsgebiet D erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Die Daten der RCT VX19-445-116 für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation ergeben in der Kategorie Morbidität auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber Placebo insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels der Anzahl der Lungenumschläge, die erforderlich sind, um die end-tidale Inertgaskonzentration auf 1/40 des Startwertes zu reduzieren [LCI<sub>2,5</sub>] und dem Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent [FEV<sub>1</sub>%]), der absoluten Verbesserung (Body Mass Index [BMI], BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem

---

<sup>2</sup> Alle Patienten haben in der Studie eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erhalten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde bei der Evidenzdarstellung nicht wiederholt auf die Umsetzung der BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird die hier zu bewertende Kombinationstherapie als Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) begründet ist. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen numerische Vorteile gegenüber Placebo vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) überwiegend verbessert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität daher nicht belegt. In beiden Behandlungsarmen traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil vor. Im Vergleich zu Placebo werden unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) Vorteile in der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen, insbesondere wird eine verringerte Inzidenz des Preferred Terms nach MedDRA (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose beobachtet. Für die Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit liegt daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A), deren Ergebnisse als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/RF-Mutation herangezogen werden, ergibt sich gegenüber Placebo in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch konnte anhand der Studiendaten der Studie VX18-445-104 die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation belegt werden. Gegenüber der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in den Bereichen der Morbidität (FEV<sub>1</sub>%, Schweißchlorid-Konzentration, Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R) und der Sicherheit/Verträglichkeit (Reduktion der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen [UE] der Kategorie „Husten“) überlegen [10].

Zudem veranschaulicht eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/RF-Mutation beruht, eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 7,8 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. von 7,1 Lebensjahren bei lebenslanger Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,94%). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von mindestens sieben Jahren stellt eine erhebliche Verbesserung für diese Patientenpopulation im Indikationsgebiet dar, deren

derzeitige medianen Lebenserwartung bei Behandlung mit der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich 55,8 Jahre (Szenario 100% Therapiepersistenz) beträgt [19].

Auf dieser Grundlage wird auch für das vorliegende Anwendungsgebiet D ein Zusatznutzen abgeleitet. Da für diese Altersgruppe keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vorliegt, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden.

Daher wird für **Anwendungsgebiet D** ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Ellexacaftor) 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 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                                                                      | Ausmaß des Zusatznutzens                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen. | Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                           |                                                        |



## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Arzneimittel Kalydeco® ist zugelassen im Rahmen einer Kombinationsbehandlung, bei der Ivacaftor gemeinsam mit der Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor<sup>3</sup>) gegeben wird (Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor]) [1, 2]. Die Kombinationstherapie Ivacaftor – in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) entspricht der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®). Diese Therapie ist seit August 2020 für die Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassen. Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet erweitert. Das entscheidende Kriterium für die sachgerechte

<sup>3</sup> In Studien- und Zulassungsunterlagen ist teilweise die Reihenfolge der drei Wirkstoffe Ivacaftor (IVA), Tezacaftor (TEZ) und Elexacaftor (ELX) verändert. So ist dort häufig die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche ebenfalls für die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor steht.

Anwendung ist nun das Vorhandensein mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen [3, 4]. Zum 07. Januar 2022 wurde die Zulassung für die jüngeren Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erteilt, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Das im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet D umfasst dabei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die mit einer Restfunktion (RF) des CFTR-Proteins assoziiert ist. Diese werden fortlaufend bezeichnet als Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen oder kurz als Patienten mit F508del/RF-Mutation.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 D des Nutzendossiers.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) zur Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, mit F508del/RF-Mutation, gegenüber der zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) [5, 6]. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [7].

### **Patientenpopulation**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) entspricht der in der Zulassung definierten Population:

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Elxacaftor/Tezacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [1, 2].

Für die Nutzenbewertung wird entsprechend der mit dem G-BA abgestimmten Aufteilung für die Patienten ab 12 Jahren in die folgenden fünf Anwendungsgebiete unterschieden:

- Anwendungsgebiet A: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation aufweisen (Modul 4 A)
- Anwendungsgebiet B: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Modul 4 B)

- Anwendungsgebiet C: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Modul 4 C)
- Anwendungsgebiet D: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen (Modul 4 D)
- Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Modul 4 E).

Im vorliegenden Modul 4 D wird diejenige Teilpopulation adressiert, die eine F508del/RF-Mutation aufweist.

### **Interventionen und Vergleichstherapie**

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) und der zusätzlichen Einnahme einer Tablette Ivacaftor (75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) am Abend, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, wird Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen, welche im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 27.02.2020 für Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) [8]. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren [8]. Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Im vorliegenden Modul 4 D wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen.

Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Kombinationstherapie weiterhin als Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bezeichnet; analog wird bei der entsprechenden Komparatortherapie ebenfalls die zusätzliche Gabe von BSC nicht mit aufgeführt.

### Endpunkte

Es können keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt werden, da keine Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet D existiert. Eine ausführliche Darstellung der als relevant betrachteten Endpunkte, welche auch für das vorliegende Anwendungsgebiet D zutreffend sind, findet sich in den Modulen 4 A und 4 B der vorliegenden Nutzenbewertung.

### Studientypen

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, konnte keine Studie identifiziert und eingeschlossen werden.

Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

Die Nutzenbewertung für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Diskussion der Übertragbarkeit sowohl der für Anwendungsgebiet A als auch der für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp identifizierten Evidenz. Für Anwendungsgebiet A umfasst diese eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation), die zulassungsbegründende, einarmige Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107. Für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp umfasst diese eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation).

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

|                     | Einschlusskriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Einschlussgrund | Ausschlusskriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Population</b>   | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen                                                                                                                                                                          | E1              | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine RF-Mutation auf dem zweiten Allel<br>oder<br>Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <6 oder >11 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne CF | A1              |
| <b>Intervention</b> | Für Patienten <30 kg:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]</li> </ul> | E2              | Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A2              |

|                                                                                                                                                                                                        | <b>Einschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Einschluss-<br/>grund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>                                                              | <b>Ausschluss-<br/>grund</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                        | Für Patienten $\geq 30$ kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]</li> </ul> |                              |                                                                                         |                              |
| <b>Vergleichs-<br/>therapie</b>                                                                                                                                                                        | Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor                                                                                                                                                                                                                                                                                         | E3                           | Andere Vergleichstherapie                                                               | A3                           |
| <b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                       | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>Morbidität</li> <li>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>Mortalität</li> <li>Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet                                                                                | E4                           | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet                | A4                           |
| <b>Studientyp</b>                                                                                                                                                                                      | RCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | E5                           | Keine RCT                                                                               | A5                           |
| <b>Studiendauer</b>                                                                                                                                                                                    | Mindestens 24 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | E6                           | Weniger als 24 Wochen                                                                   | A6                           |
| <b>Studienstatus</b>                                                                                                                                                                                   | Studie abgeschlossen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | E7                           | Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor                    | A7                           |
| <b>Publikations-<br/>typ</b>                                                                                                                                                                           | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht                                                                                                                                                                                                | E8                           | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten | A8                           |
| a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse von Interimsanalysen vorliegen.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                                                                                         |                              |

## Begründung der einzelnen Kriterien

### *Patientenpopulation*

Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Die in Modul 4 D zu beurteilende Population der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und

auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

### **Intervention**

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq$ 30 kg) und der zusätzlichen Einnahme einer Tablette Ivacaftor (75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq$ 30 kg) am Abend, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

### **Vergleichstherapie**

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, wird Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen, welche im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 27.02.2020 für Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) [8]. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

### **Endpunkte**

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

### **Studientyp**

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

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der EMA zur Zulassung neuer Medikamente bei CF [20].

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

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

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

|                     | Einschlusskriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Einschlussgrund | Ausschlusskriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Population</b>   | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | E1              | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine RF-Mutation auf dem zweiten Allel<br>oder<br>Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <6 oder >11 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne CF | A1              |
| <b>Intervention</b> | Für Patienten <30 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor /25 mg Tezacaftor/50 mg Elxacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]</li> </ul> Für Patienten ≥30 kg <ul style="list-style-type: none"> <li>zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/100 mg Elxacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von</li> </ul> | E2              | Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A2              |



|                                                                                                                                                                                                                  | <b>Einschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                                                                                | <b>Einschluss-<br/>grund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>                                                                                                | <b>Ausschluss-<br/>grund</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                  | etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]                                                                                                                                                                                                                 |                              |                                                                                                                           |                              |
| <b>Vergleichs-<br/>therapie</b>                                                                                                                                                                                  | Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                          | E3                           | Nicht zutreffend                                                                                                          | A3                           |
| <b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                                 | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet | E4                           | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet                                                  | A4                           |
| <b>Studientyp</b>                                                                                                                                                                                                | Keine Einschränkung auf RCT                                                                                                                                                                                                                               | E5                           | Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien | A5                           |
| <b>Studiendauer</b>                                                                                                                                                                                              | Mindestens 24 Wochen                                                                                                                                                                                                                                      | E6                           | Weniger als 24 Wochen                                                                                                     | A6                           |
| <b>Studienstatus</b>                                                                                                                                                                                             | Studie abgeschlossen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                         | E7                           | Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor                                                      | A7                           |
| <b>Publikations-<br/>typ</b>                                                                                                                                                                                     | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht                                                                                                                         | E8                           | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten                                   | A8                           |
| <p>a: Im Rahmen der Recherche werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse von Interimsanalysen vorliegen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                           |                              |

#### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet erfolgt in den folgenden Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effects
- Health Technology Assessment
- NHS Economic Evaluation Database

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

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

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/arzneimittel-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.*

Eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet wird in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Studienregistersuche

nach nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Im Suchportal der EMA (Clinical Data) sowie im AMIce (ehemals 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 –ergebnissen<sup>4</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

<sup>4</sup> 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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wird nach in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten relevanten Studien 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 werden 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 werden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

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

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

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F, auf Studien- sowie auf Endpunktebene für eingeschlossene RCT.

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials – soweit zutreffend –

ebenfalls anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>5</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>6</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>7</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

##### 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

<sup>5</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>6</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>7</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.



zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

*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 Angaben gemacht werden, da keine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt. Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

Die Nutzenbewertung für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Diskussion der Übertragbarkeit sowohl der für Anwendungsgebiet A als auch der für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp identifizierten Evidenz. Für Anwendungsgebiet A umfasst diese eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) vs. Placebo (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation), die zulassungsbegründende Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (zur detaillierten Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation der Studien VX19-445-116, VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2). Für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp umfasst diese eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation, zur detaillierten Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation der Studie VX18-445-104

siehe Modul 4 C bzw. D, Abschnitt 4.2.5.2 der entsprechenden Verfahren [Vorgangsnummer 2021-06-01-D-685 bzw. 2021-06-01-D-687] [9, 10]).

#### 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 Heterogenitätsschätzung<sup>8</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>9</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität<sup>10, 8</sup> 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 werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

<sup>10</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorliegt. Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

Die Nutzenbewertung für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Diskussion der Übertragbarkeit sowohl der für Anwendungsgebiet A als auch der für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp identifizierten Evidenz. Für

Anwendungsgebiet A umfasst diese eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation), die zulassungsbegründende Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (zur detaillierten Beschreibung der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studien VX19-445-116, VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.5). Für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp umfasst diese eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation, zur detaillierten Beschreibung der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie VX18-445-104 siehe Modul 4 C bzw. D Abschnitt 4.2.5.5 der entsprechenden Verfahren [Vorgangsnummer 2021-06-01-D-685 bzw. 2021-06-01-D-687] [9, 10]).

#### 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 darstellen<sup>11</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>12</sup> 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)<sup>13</sup> und Rücker (2012)<sup>14</sup> 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

<sup>11</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>14</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>15</sup>.

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<sup>16, 17, 18</sup>

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

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

---

<sup>15</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>16</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>17</sup> 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

<sup>18</sup> 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| -      | -                          | -                 | -                                          | -                              | -            |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 wieder.

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|-----------------------------------------------------|
| -                  | -                                                   |

#### 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.*

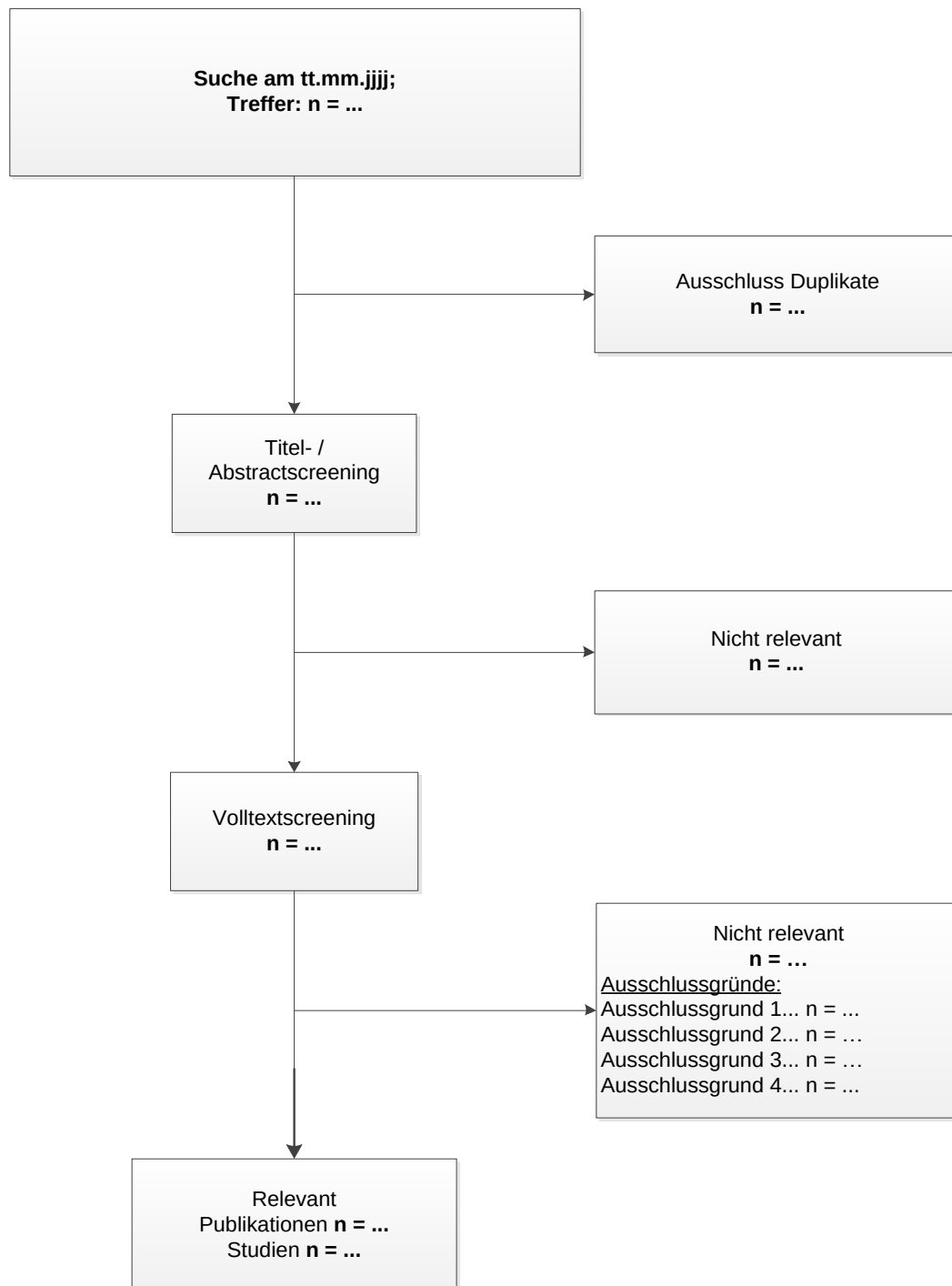


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

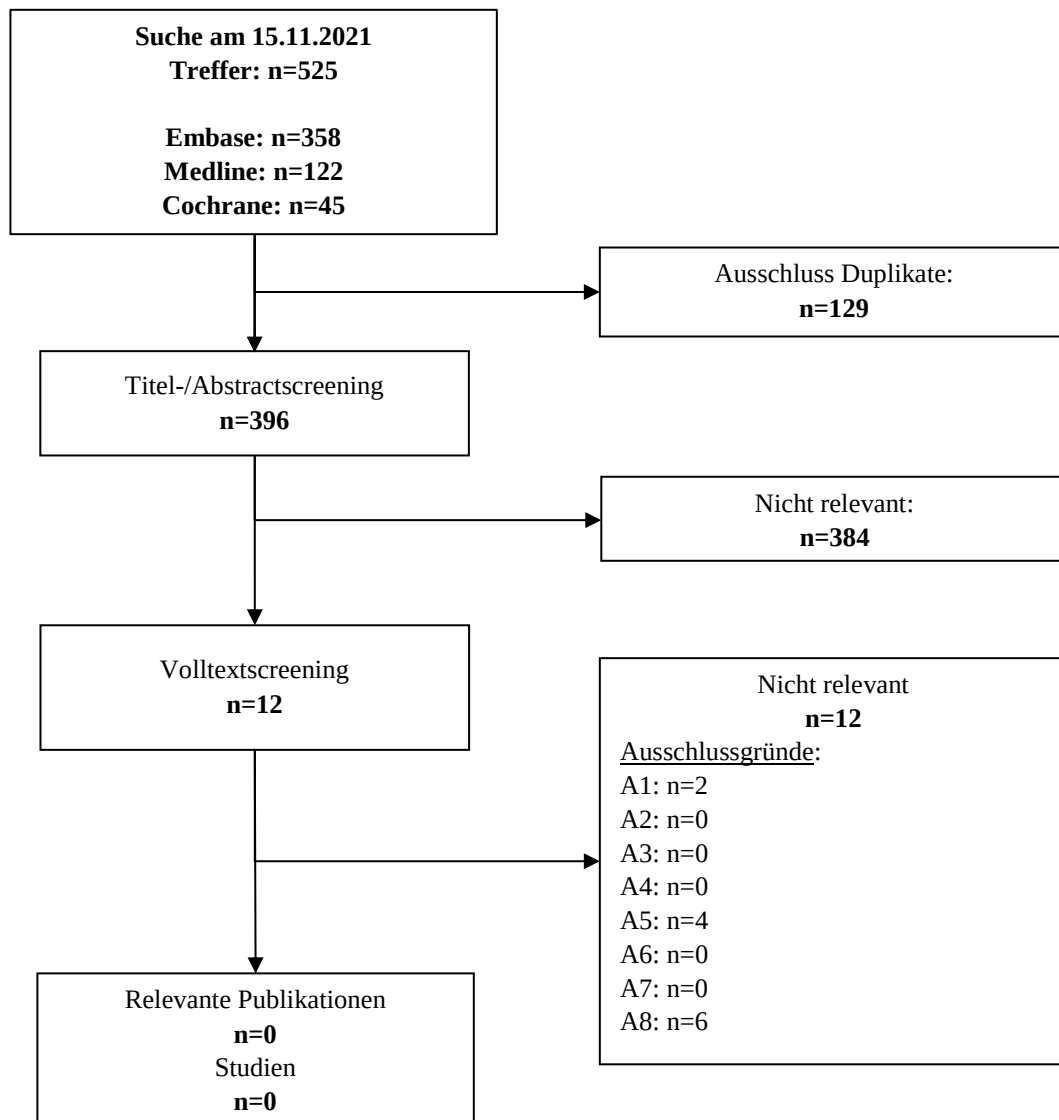


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -                                                                                                                    | -                                                                                 | -                                                                       | -                                            |
| 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.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| -                                                       | -                              | -                                                                                 | -                                                                       | -                                                                                            |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                              |

Es konnte keine Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (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> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, konnte keine RCT identifiziert und eingeschlossen werden.

Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

Die Nutzenbewertung für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Diskussion der Übertragbarkeit sowohl der für Anwendungsgebiet A als auch der für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp identifizierten Evidenz. Für Anwendungsgebiet A umfasst diese eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation), die zulassungsbegründende, einarmige Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107. Für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp umfasst diese eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation).

Die RCT VX19-445-116 wurde ausführlich in Modul 4 A beschrieben; die Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 ausführlich in Modul 4 A und B. Detaillierte Informationen zu den Studien sowie die Ergebnisse können Modul 4 A bzw. B, Abschnitt 4.3.1 entnommen werden.

Die RCT VX18-445-104 wurde ausführlich in Modul 4 C bzw. D der entsprechenden Verfahren (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-685 bzw. 2021-06-01-D-687) beschrieben. Detaillierte Informationen zu den Studien sowie die Ergebnisse können Modul 4 C bzw. D, Abschnitt 4.3.1 entnommen werden [9, 10].

#### **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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe | N | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | ggf. weitere Spalten mit<br>Populationscharakteristika<br>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad,<br>Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere<br>Basisdaten projektabhängig |
|------------------|---|------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend |   |                  |                       |                                                                                                                                                                                  |

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

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

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

#### 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie           | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                  |                                               |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| Nicht zutreffend |                                               |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

#### 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                     |

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für<Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie           | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

*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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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.

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

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

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

Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                              | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend                                                                                                                |       |            |                            |                            |                            |                            |
| ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. |       |            |                            |                            |                            |                            |

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

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

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

#### 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 konnte keine passende RCT identifiziert werden.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend, da nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht wurde.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien   | Studie | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|------------------|--------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nicht zutreffend |        |              |                             |                             |                             |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                     |

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie           | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

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

*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 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                     |

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

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

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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



#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| -      | -                          | -                 | -                                          | -                              | -            |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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 15.11.2021 wieder.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|-----------------------------------------------------|
| -                  | -                                                   |

#### **4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen**

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

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

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

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

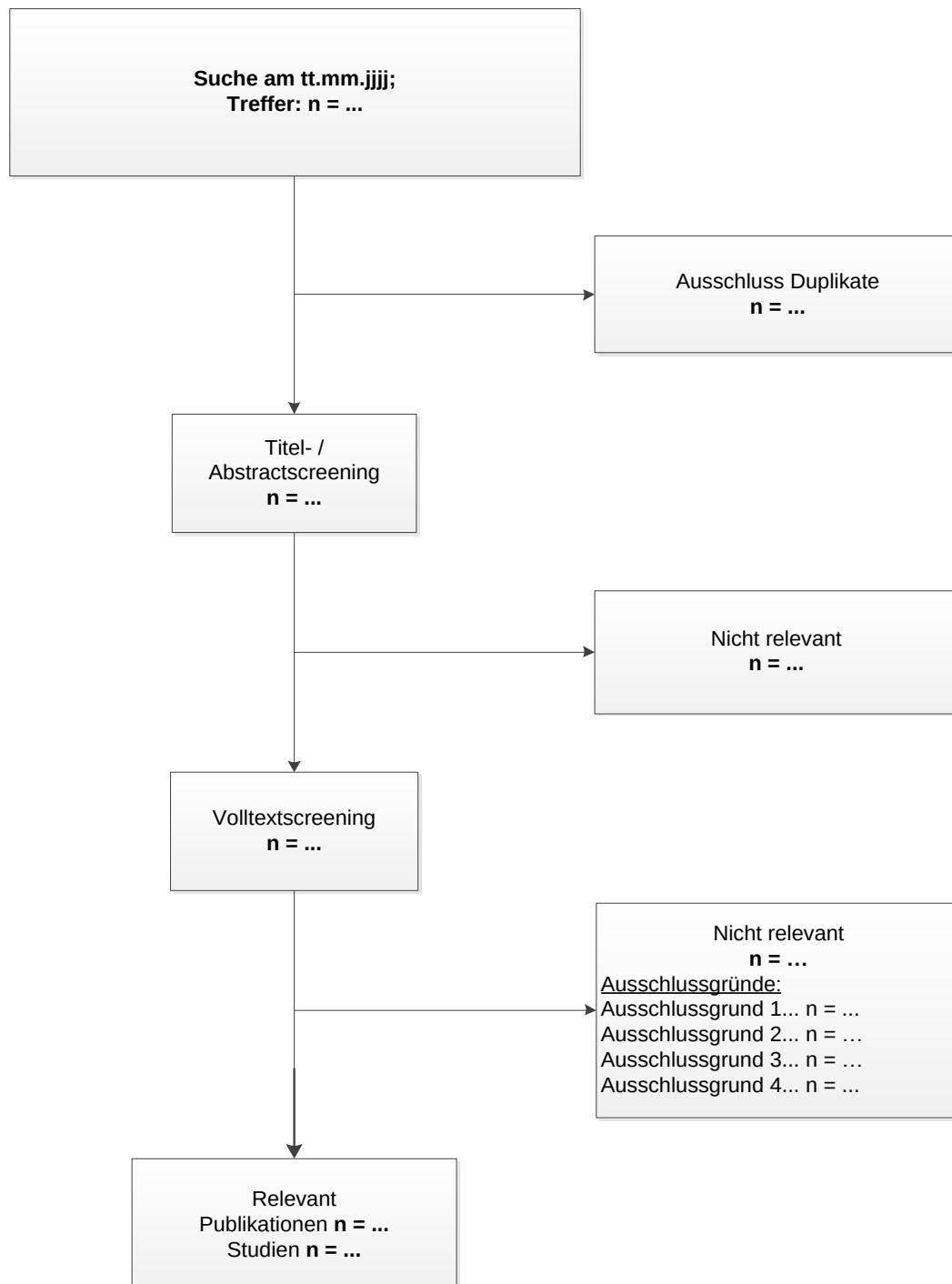


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

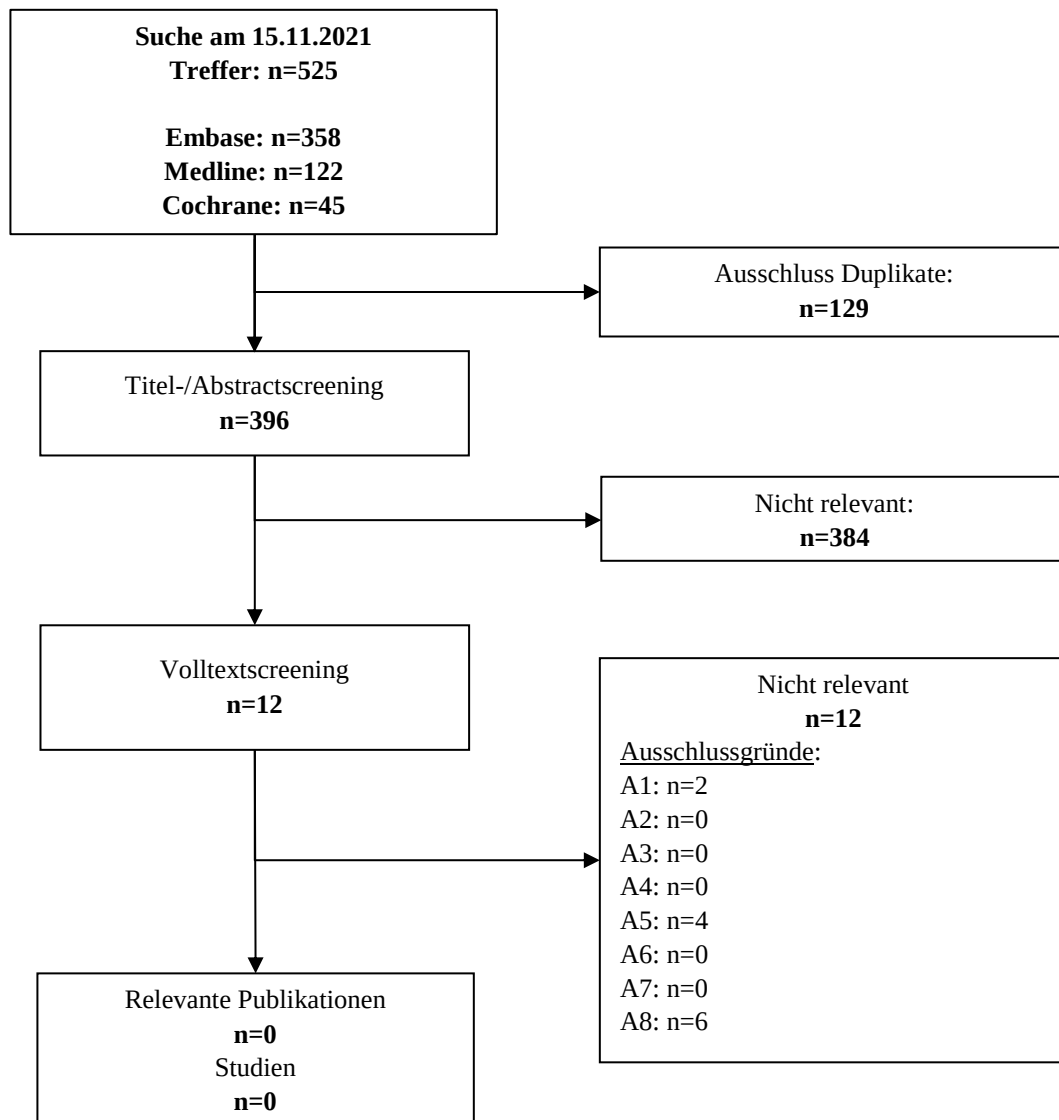


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-30) 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.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                      | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| -                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                   | -                                                                                 | -                                                                       | -                                          |
| 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 4-32 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 15.11.2021 wieder.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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 4-30) 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 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| -                                                       | -                              | -                                                                                 | -                                                                       | -                                                                                           |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

Es konnte keine Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 wieder.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 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 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (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 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen) 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> |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, konnte keine Studie identifiziert und eingeschlossen werden.

Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

Die Nutzenbewertung für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Diskussion der Übertragbarkeit sowohl der für Anwendungsgebiet A als auch der für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp identifizierten Evidenz. Für Anwendungsgebiet A umfasst diese eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation), die zulassungsbegründende, einarmige Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107. Für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp umfasst diese eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation).

Die RCT VX19-445-116 wurde ausführlich in Modul 4 A beschrieben; die Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 ausführlich in Modul 4 A und B. Detaillierte

Informationen zu den Studien sowie die Ergebnisse können Modul 4 A bzw. B, Abschnitt 4.3.1 entnommen werden.

Die RCT VX18-445-104 wurde ausführlich in Modul 4 C bzw. D der entsprechenden Verfahren (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-685 bzw. 2021-06-01-D-687) beschrieben. Detaillierte Informationen zu den Studien sowie die Ergebnisse können Modul 4 C bzw. C, Abschnitt 4.3.1 entnommen werden [9, 10].

#### 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 zutreffend, da keine passenden weiteren Untersuchungen identifiziert werden konnten.

#### 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 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 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 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                     |



*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 zutreffend, da keine passenden weiteren Untersuchungen identifiziert werden konnten.

*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 zutreffend, da keine passenden weiteren Untersuchungen identifiziert werden konnten.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend, da keine passenden weiteren Untersuchungen identifiziert werden konnten.

#### **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 konnten keine passenden weiteren Untersuchungen identifiziert werden.

### **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.*

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, konnte keine RCT identifiziert und eingeschlossen werden.

Die Nutzenbewertung für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Diskussion der Übertragbarkeit sowohl der für Anwendungsgebiet A als auch der für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp identifizierten Evidenz. Für Anwendungsgebiet A umfasst diese eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation), die zulassungsbegründende, einarmige Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107. Für Patienten ab 12 Jahren mit gleichem Genotyp umfasst diese eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation).

### **Studienqualität**

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der hochwertigen RCT VX19-445-116 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie weist insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und Placebo. Zusätzlich werden die Ergebnisse einer Subpopulation der hochwertigen RCT VX18-445-104 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie weist auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zVT.

Des Weiteren liegen Ergebnisse der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 vor. Die beiden Studien sind mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm prinzipiell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch liefern diese Studien wichtige Evidenz zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Bei Vorliegen von positiven Ergebnissen können insgesamt Hinweise für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

### **Validität der herangezogenen Endpunkte**

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

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Das Instrument, das zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen zu CFTR-Modulatoren vom G-BA anerkanntes Messinstrument [21-28].

### **Evidenzstufe**

Mit den RCT VX19-445-116 und VX18-445-104 liegen zwei Studien mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib). Die Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 weisen mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad auf (Evidenzstufe IV).

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Das vorliegende Indikationsgebiet für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) umfasst Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen. Als zVT wird

Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen, welche im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 27.02.2020 für Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) [8]. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet D kann keine direkte Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine passende Studie identifiziert wurde. Die europäische Zulassungserweiterung für diese Patienten basiert auf den klinischen Daten der Studie VX18-445-106, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

Für die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target“ der Kombinationstherapie ist [11]. Die Effektivität von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist somit weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens, welches sich sowohl in der breiten Zulassung der Therapie widerspiegelt, als auch von klinischen Experten bestätigt wird (u. a. im Stellungnahmeprozess zur Kombinationstherapie für CF-Patienten ab 12 Jahren) [12].

Anhand des Phase-III-Studienprogramms der Patienten im Alter ab 12 Jahren (Studien VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) konnte die Wirksamkeit bei allen Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen tragen, gezeigt werden [11]. Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics der EMA [13] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Zudem liegt durch Anwendungsgebiet A Evidenz für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, vor. Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation spricht ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf die Therapie an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) wird nicht beeinflusst [14, 15]. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Effektivität von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation wenigstens der Effektivität von Patienten mit F508del/MF-Mutation entspricht (siehe Abbildung 6 und deren Erläuterung). Dies wird auch von klinischen Experten bestätigt [12].

Für eine Übertragbarkeit der Daten von CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation auf Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit der gleichen Mutation bzw. für die Übertragbarkeit von Daten anderer Genotypen sprechen die nachfolgenden Argumente:

- Es konnte eine konsistente Pharmakokinetik Exposition über die verschiedenen Genotypen hinweg in den Studien VX17-445-102 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation), VX17-445-103 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation) und VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation; Patienten mit F508del/RF-Mutation) gezeigt werden [11].
- Es wurden robuste und klinisch relevante Wirksamkeitsdaten bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren mit den gleichen Genotypen waren.
- Es konnten statistisch signifikante Vorteile der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit dem gleichen Genotyp gezeigt werden.
- Zudem liegen bei jüngeren und älteren Patienten identische pathophysiologische Charakteristika vor, so dass zu erwarten ist, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Charakteristika [16].

Durch die breite Zulassung von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine Übertragbarkeit der Evidenz sowohl alters- als auch mutationsübergreifend [11]; im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert [17].

Abbildung 6 veranschaulicht das Wirkprinzip der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei verschiedenen Mutationskombinationen; es wird das Ansprechen des Proteinproduktes des CFTR-Allels mit MF-, F508del- bzw. RF-Mutationen im CFTR-Gen auf den jeweiligen CFTR-Modulator gezeigt.

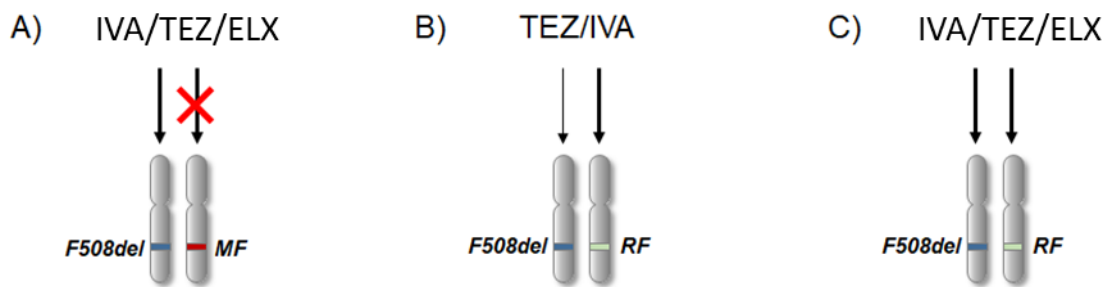


Abbildung 6: Wirkprinzipien der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zVT Tezacaftor/Ivacaftor bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei F508del/MF, B) Tezacaftor/Ivacaftor bei F508del/RF bzw. C) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei F508del/RF.

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) spricht bei einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ausschließlich das Proteinprodukt des F508del-Mutation-Allels an; das Proteinprodukt des MF-Mutation-Allels trägt nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung 6, A), [14, 15].

Die zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurde ebenso in der Patientenpopulation mit dem Genotyp F508del/MF untersucht und es wurde gezeigt, dass der CFTR-Modulator Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei diesen Patienten keine Wirksamkeit entfaltet [18]. Die Hinzunahme des neuen CFTR-Korrektors Elexacaftor zur Fixkombination Tezacaftor/Ivacaftor war notwendig für die sehr eindrucksvollen, für diese Altersgruppe bisher nicht erreichten positiven Behandlungseffekte, die in Anwendungsgebiet A gezeigt werden (d. h. für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen). Dieser Vergleich macht deutlich, dass die Behandlung des Proteinproduktes des F508del-Mutation-Allels durch die Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu der Dual-Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sehr viel effektiver ist und somit auch zu einer besseren Wirksamkeit bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/RF-Mutation führen sollte. Von klinischen Experten wird die Kombinationstherapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet [12].

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass durch die Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ein deutlich verbessertes Ansprechen des Proteinproduktes des F508del-Mutation-Allels als bei der Dual-Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erreicht wird. Dieser Beitrag wird durch den zusätzlichen CFTR-Korrektor Elexacaftor geleistet. Zugleich bleibt die Wirksamkeit durch das Ansprechen des Proteinproduktes des RF-Mutation-Allels auf Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vollständig erhalten (Tezacaftor/Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor] ist Bestandteil von Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor]). Die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, muss folgerichtig in Summe über der der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen.

Daher ergibt sich für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen ein Zusatznutzen, der sich durch das Wirkprinzip der hier zu bewertenden Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX18-445-104 bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation begründet.

Die für Anwendungsgebiet A identifizierte Evidenz umfasst eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo<sup>19</sup> (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation) sowie die zulassungsbegründende Studie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der RCT VX19-445-116 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3, für die Darstellung der Ergebnisse der Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.3). Die Gesamtschau der Daten zeigt eindrücklich, dass Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation zu positiven, patientenrelevanten Effekten führt und deutliche, bisher nicht erreichte Vorteile gegenüber Placebo aufweist.

Die in der RCT VX19-445-116 und in der der Zulassungsstudie VX18-445-106 gezeigte Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten mit einer F508del/MF-Mutation sollte mindestens auch für das Anwendungsgebiet D erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Die Daten der RCT VX19-445-116 für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation ergeben in der Kategorie Morbidität auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber Placebo insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI<sub>2,5</sub> und FEV<sub>1</sub>%), der absoluten Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen numerische Vorteile gegenüber Placebo vor.

---

<sup>19</sup> Alle Patienten haben in der Studie eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erhalten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde bei der Evidenzdarstellung nicht wiederholt auf die Umsetzung der BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird die hier zu bewertende Kombinationstherapie als Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) überwiegend verbessert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität daher nicht belegt. In beiden Behandlungsarmen traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil vor. Im Vergleich zu Placebo werden unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) Vorteile in der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen, insbesondere wird eine verringerte Inzidenz des PT infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose beobachtet. Für die Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit liegt daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A), deren Ergebnisse als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/RF-Mutation herangezogen werden, ergibt sich gegenüber Placebo in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch konnte anhand der Studiendaten der Studie VX18-445-104 die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation belegt werden. Gegenüber der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in den Bereichen der Morbidität (FEV<sub>1</sub>%, Schweißchlorid-Konzentration, Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R) und der Sicherheit/Verträglichkeit (Reduktion der Häufigkeit von UE der Kategorie „Husten“) überlegen [10].

Zudem veranschaulicht eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/RF-Mutation beruht, eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 7,8 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. von 7,1 Lebensjahren bei lebenslanger Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,94%). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von mindestens sieben Jahren stellt eine erhebliche Verbesserung für diese Patientenpopulation im Indikationsgebiet dar, deren derzeitige medianen Lebenserwartung bei Behandlung mit der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich 55,8 Jahre (Szenario 100% Therapiepersistenz) beträgt [19].



Auf dieser Grundlage wird auch für das vorliegende Anwendungsgebiet D ein Zusatznutzen abgeleitet. Da für diese Altersgruppe keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vorliegt, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden.

Daher wird für **Anwendungsgebiet D** ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) 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 4-37: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                                                                      | Ausmaß des Zusatznutzens                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen. | Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                           |                                                        |

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach*

*denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend, da keine passende nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert werden konnte.

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

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

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für den Evidenztransfer aus RCT herangezogen werden. Weitere Evidenz konnte nicht identifiziert werden.

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

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>). 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 2006<sup>22</sup>) 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

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

(„Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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 (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>. [Zugriff am: 12.01.2022]
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>. [Zugriff am: 12.01.2022]

---

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
5. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3_en.pdf). [Zugriff am: 09.12.2021]
6. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/08/556-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-24-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl-14-dihydro\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/08/556-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-24-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl-14-dihydro_en.pdf). [Zugriff am: 09.12.2021]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). 2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-257 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2020.
9. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 C. 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 Gating-Mutation aufweisen. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4795/2021\\_05\\_19\\_Modul4C\\_IVA\\_TEZ\\_ELX.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4795/2021_05_19_Modul4C_IVA_TEZ_ELX.pdf). [Zugriff am: 07.10.2021]
10. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 D. 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 Restfunktions-Mutation aufweisen. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4827/2021\\_05\\_19\\_Modul4D\\_IVA\\_TEZ\\_ELX.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4827/2021_05_19_Modul4D_IVA_TEZ_ELX.pdf). [Zugriff am: 07.10.2021]
11. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 06.10.2021]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor + Ivacaftor-Kombinationen (D-685 bis D-690) - stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-701/2021-10-11\\_Wortprotokoll\\_Ivacaftor\\_Ivacaftor-Kombinationen\\_D-685-bis-D-690.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-701/2021-10-11_Wortprotokoll_Ivacaftor_Ivacaftor-Kombinationen_D-685-bis-D-690.pdf). [Zugriff am: 05.11.2021]
13. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf). [Zugriff am: 09.12.2021]

14. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, 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.
15. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-605\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]
17. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV), Justiz Bf. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 09.06.2021]
18. Munck A, Kerem E, Ellemunter H, Campbell D, Wang LT, Ahluwalia N, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19(6):962-8.
19. IQVIA. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Analysis of predicted survival in CF patients with at least one F508del-CFTR mutation treated with Kaftrio® for Germany. 2021.
20. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-478\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-476\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-204\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-339\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7151/2020-12-17\\_AM-RL-XII\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-553\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7151/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17\\_AM-RL-XII\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-552\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor-nAWG\\_D-587\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-586\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-586_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.12.2021]

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

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

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>24</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 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             |

<sup>24</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

|                        |                                                                                  |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase 1947 to 2021 November 12;                                  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                             |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 15.11.2021                                                                       |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 to 2021 November 12                                                         |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Suchfilter                                                                  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                              | <b>Ergebnis</b> |
| 1.                     | exp elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor/ or exp Trikafta/ or exp Kaftrio/ | 279             |
| 2.                     | (Trikafta* or Kaftrio*).mp.                                                      | 97              |
| 3.                     | 1 or 2                                                                           | 308             |
| 4.                     | exp Ivacaftor/                                                                   | 2623            |
| 5.                     | Ivacaftor*.mp.                                                                   | 3409            |
| 6.                     | Kalydeco*.mp.                                                                    | 356             |
| 7.                     | (VX-770 or VX 770 or VX770).mp.                                                  | 724             |
| 8.                     | 873054-44-5.rn.                                                                  | 2191            |
| 9.                     | 4 or 5 or 6 or 7 or 8                                                            | 3501            |
| 10.                    | exp Tezacaftor/                                                                  | 334             |
| 11.                    | Tezacaftor*.mp.                                                                  | 787             |
| 12.                    | (VX-661 or VX 661 or VX661).mp.                                                  | 197             |
| 13.                    | 1152311-62-0.rn.                                                                 | 317             |
| 14.                    | 10 or 11 or 12 or 13                                                             | 852             |
| 15.                    | exp Elexacaftor/                                                                 | 117             |
| 16.                    | Elexacaftor*.mp.                                                                 | 372             |
| 17.                    | (VX-445 or VX 445 or VX445).mp.                                                  | 62              |
| 18.                    | 2216712-66-0.rn.                                                                 | 101             |
| 19.                    | 15 or 16 or 17 or 18                                                             | 393             |
| 20.                    | 9 and 14 and 19                                                                  | 381             |
| 21.                    | 3 or 20                                                                          | 403             |
| 22.                    | exp Cystic Fibrosis/                                                             | 80356           |
| 23.                    | (cystic adj2 fibrosis).mp.                                                       | 94595           |
| 24.                    | (fibrocystic adj2 disease?).mp.                                                  | 3610            |
| 25.                    | mucovisc#dosis.mp.                                                               | 1918            |
| 26.                    | (pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.                                                    | 2032            |
| 27.                    | (pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.                                             | 50              |
| 28.                    | 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27                                                 | 98293           |
| 29.                    | 21 and 28                                                                        | 358             |



|                        |                                      |                                                                                                                                                     |
|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>   |                                      | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 12, 2021; |
| <b>Suchoberfläche</b>  |                                      | Ovid                                                                                                                                                |
| <b>Datum der Suche</b> |                                      | 15.11.2021                                                                                                                                          |
| <b>Zeitsegment</b>     |                                      | 1946 to November 12, 2021                                                                                                                           |
| <b>Suchfilter</b>      |                                      | Kein Suchfilter                                                                                                                                     |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                  | <b>Ergebnis</b>                                                                                                                                     |
| 1.                     | (Trikafta* or Kaftrio*).mp.          | 36                                                                                                                                                  |
| 2.                     | Ivacaftor*.mp.                       | 957                                                                                                                                                 |
| 3.                     | Kalydeco*.mp.                        | 50                                                                                                                                                  |
| 4.                     | (VX-770 or VX 770 or VX770).mp.      | 163                                                                                                                                                 |
| 5.                     | 873054-44-5.mp.                      | 4                                                                                                                                                   |
| 6.                     | 2 or 3 or 4 or 5                     | 996                                                                                                                                                 |
| 7.                     | Tezacaftor*.mp.                      | 215                                                                                                                                                 |
| 8.                     | (VX-661 or VX 661 or VX661).mp.      | 36                                                                                                                                                  |
| 9.                     | 1152311-62-0.mp.                     | 2                                                                                                                                                   |
| 10.                    | 7 or 8 or 9                          | 230                                                                                                                                                 |
| 11.                    | Elexacaftor*.mp.                     | 119                                                                                                                                                 |
| 12.                    | (VX-445 or VX 445 or VX445).mp.      | 16                                                                                                                                                  |
| 13.                    | 2216712-66-0.mp.                     | 0                                                                                                                                                   |
| 14.                    | 11 or 12 or 13                       | 125                                                                                                                                                 |
| 15.                    | 6 and 10 and 14                      | 122                                                                                                                                                 |
| 16.                    | 1 or 15                              | 134                                                                                                                                                 |
| 17.                    | exp Cystic Fibrosis/                 | 37348                                                                                                                                               |
| 18.                    | (cystic adj2 fibrosis).mp.           | 54249                                                                                                                                               |
| 19.                    | (fibrocystic adj2 disease?).mp.      | 3841                                                                                                                                                |
| 20.                    | mucovisc#dosis.mp.                   | 1438                                                                                                                                                |
| 21.                    | (pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.        | 1655                                                                                                                                                |
| 22.                    | (pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp. | 25                                                                                                                                                  |
| 23.                    | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22     | 58801                                                                                                                                               |
| 24.                    | 16 and 23                            | 122                                                                                                                                                 |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 11, 2021; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016; |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 15.11.2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | October 2021; 2005 to November 11, 2021; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Suchfilter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Ergebnis</b> |
| 1.                     | (Trikafta* or Kaftrio*).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3               |
| 2.                     | Ivacaftor*.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 477             |
| 3.                     | Kalydeco*.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 51              |
| 4.                     | (VX-770 or VX 770 or VX770).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 101             |
| 5.                     | 873054-44-5.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 39              |
| 6.                     | 2 or 3 or 4 or 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 508             |
| 7.                     | Tezacaftor*.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 117             |
| 8.                     | (VX-661 or VX 661 or VX661).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 50              |
| 9.                     | 1152311-62-0.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16              |
| 10.                    | 7 or 8 or 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 137             |
| 11.                    | Elexacaftor*.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 38              |
| 12.                    | (VX-445 or VX 445 or VX445).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 19              |
| 13.                    | 2216712-66-0.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5               |
| 14.                    | 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 48              |
| 15.                    | 6 and 10 and 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 47              |
| 16.                    | 1 or 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 47              |
| 17.                    | exp Cystic Fibrosis/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1846            |
| 18.                    | (cystic adj2 fibrosis).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6639            |
| 19.                    | (fibrocystic adj2 disease?).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 132             |
| 20.                    | mucovisc#dosis.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 40              |
| 21.                    | (pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 116             |
| 22.                    | (pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0               |
| 23.                    | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 6796            |
| 24.                    | 16 and 23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 45              |

#### 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**

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

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), 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:

|                                                      |                                                                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356                                                          |
| <b>Treffer</b>                                       | 169                                                                             |

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

|                        |                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | ClinicalTrials.gov                                                                                                                                                                                 |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>                                                                                                                          |
| <b>Datum der Suche</b> | 15.11.2021                                                                                                                                                                                         |
| <b>Suchstrategie</b>   | 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)) [Other Terms] |
| <b>Treffer</b>         | <b>40</b>                                                                                                                                                                                          |

|                        |                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                                                                                          |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>                                                                                                                     |
| <b>Datum der Suche</b> | 15.11.2021                                                                                                                                                                                           |
| <b>Suchstrategie</b>   | 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 VX445 OR "VX 445")) [Search Term] |
| <b>Treffer</b>         | <b>20</b>                                                                                                                                                                                            |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO – ICTRP Search Portal                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>                                                                                                                                          |
| <b>Datum der Suche</b> | 15.11.2021                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Suchstrategie</b>   | Suche 1: Elexacaftor OR VX-445 OR VX 445 OR VX445<br>Suche 2: Kaftrio OR Trikafta<br>Suche 3: Ivacaftor AND Tezacaftor AND Elexacaftor<br>Suche 4: Ivacaftor AND Tezacaftor AND VX-445<br>Suche 5: VX-770 AND VX-661 AND VX-445<br>[Search Term] |
| <b>Treffer</b>         | <b>Treffer Suche 1: 36</b><br><b>Treffer Suche 2: 14</b><br><b>Treffer Suche 3: 27</b><br><b>Treffer Suche 4: 20</b><br><b>Treffer Suche 5: 19</b><br><b>Treffer gesamt: 116</b><br><b>Treffer dedupliziert: 41</b>                              |

**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**

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

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

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

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

| Nr.  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| (1)  | Anonymous. 2020. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) for cystic fibrosis. Medical letter on drugs and therapeutics, 62(1589):201-202                                                                                                                                                                                        | A8 Publikationstyp |
| (2)  | Anonymous. 2020. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) for cystic fibrosis. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 62(1589) (pp 201-202)                                                                                                                                                                                   | A8 Publikationstyp |
| (3)  | Anonymous. 2019. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood, 104(1) (pp 75)                                                                                                                                                                                                     | A8 Publikationstyp |
| (4)  | Anonymous. 2020. New Drug Hailed as Major Breakthrough in Cystic Fibrosis. American Journal of Medical Genetics. Part A, 182(1):8-9                                                                                                                                                                                                 | A8 Publikationstyp |
| (5)  | Aschenbrenner DS. 2020. New Treatment for Cystic Fibrosis. American Journal of Nursing, 120(2):21                                                                                                                                                                                                                                   | A8 Publikationstyp |
| (6)  | Bermingham B.; Rueschhoff A.; Ratti G.; Nesmith A.; Goodwin D.; Grays S.; Flume P.; Solomon G. M.; Cohen L.; Garcia B.. 2021. Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. Journal of Cystic Fibrosis, 20(5) (pp 768-771) | A5 Studientyp      |
| (7)  | Bacon D.R.; Stapleton A.; Goralski J.L.; Ebert C.S.; Thorp B.D.; Nourae M.; Shaffer A.D.; Senior B.A.; Lee S.E.; Zemke A.C.; Kimple A.J.. 2021. Olfaction before and after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort. International Forum of Allergy and Rhinology.                                | A1 Population      |
| (8)  | Hussar D.A.; Chahine E.B.. 2020. Imipenem monohydrate/cilastatin sodium/relebactam monohydrate, pretomanid, and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Journal of the American Pharmacists Association, 60(2) (pp 411-415)                                                                                                               | A8 Publikationstyp |
| (9)  | Lowry S.; Mogayzel P.J.; Oshima K.; Karnsakul W.. 2021. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. Journal of Cystic Fibrosis.                                                                                                                                                                                | A5 Studientyp      |
| (10) | McKinzie C.J.; Doligalski C.T.; Lobritto S.J.; Coakley R.D.; Gower W.A.. 2021. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver transplant patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis.                                                                                                                               | A5 Studientyp      |
| (11) | Mederos-Luis E; Gonzalez-Perez R; Poza-Guedes P; Alava-Cruz C; Matheu V; Sanchez-Machin I. 2021. Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator modulators. Contact Dermatitis. 2021 Nov 03.                                                                                             | A5 Studientyp      |
| (12) | Pallenberg S.T.; Junge S.; Ringshausen F.C.; Sauer-Heilborn A.; Hansen G.; Dittrich A.M.; Tummler B.; Nietert M.. 2021. CFTR modulation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the beta-adrenergic sweat rate assay. Journal of Cystic Fibrosis.                                          | A1 Population      |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

| Nr.  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| (1)  | Anonymous. 2020. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) for cystic fibrosis. Medical letter on drugs and therapeutics, 62(1589):201-202                                                                                                                                                                                        | A8 Publikationstyp |
| (2)  | Anonymous. 2020. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) for cystic fibrosis. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 62(1589) (pp 201-202)                                                                                                                                                                                   | A8 Publikationstyp |
| (3)  | Anonymous. 2019. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood, 104(1) (pp 75)                                                                                                                                                                                                     | A8 Publikationstyp |
| (4)  | Anonymous. 2020. New Drug Hailed as Major Breakthrough in Cystic Fibrosis. American Journal of Medical Genetics. Part A, 182(1):8-9                                                                                                                                                                                                 | A8 Publikationstyp |
| (5)  | Aschenbrenner DS. 2020. New Treatment for Cystic Fibrosis. American Journal of Nursing, 120(2):21                                                                                                                                                                                                                                   | A8 Publikationstyp |
| (6)  | Bermingham B.; Rueschhoff A.; Ratti G.; Nesmith A.; Goodwin D.; Grays S.; Flume P.; Solomon G. M.; Cohen L.; Garcia B.. 2021. Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. Journal of Cystic Fibrosis, 20(5) (pp 768-771) | A5 Studientyp      |
| (7)  | Bacon D.R.; Stapleton A.; Goralski J.L.; Ebert C.S.; Thorp B.D.; Nourae M.; Shaffer A.D.; Senior B.A.; Lee S.E.; Zemke A.C.; Kimple A.J.. 2021. Olfaction before and after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort. International Forum of Allergy and Rhinology.                                | A1 Population      |
| (8)  | Hussar D.A.; Chahine E.B.. 2020. Imipenem monohydrate/cilastatin sodium/relebactam monohydrate, pretomanid, and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Journal of the American Pharmacists Association, 60(2) (pp 411-415)                                                                                                               | A8 Publikationstyp |
| (9)  | Lowry S.; Mogayzel P.J.; Oshima K.; Karnsakul W.. 2021. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. Journal of Cystic Fibrosis.                                                                                                                                                                                | A5 Studientyp      |
| (10) | McKinzie C.J.; Doligalski C.T.; Lobritto S.J.; Coakley R.D.; Gower W.A.. 2021. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver transplant patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis.                                                                                                                               | A5 Studientyp      |
| (11) | Mederos-Luis E; Gonzalez-Perez R; Poza-Guedes P; Alava-Cruz C; Matheu V; Sanchez-Machin I. 2021. Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator modulators. Contact Dermatitis. 2021 Nov 03.                                                                                             | A5 Studientyp      |
| (12) | Pallenberg S.T.; Junge S.; Ringshausen F.C.; Sauer-Heilborn A.; Hansen G.; Dittrich A.M.; Tummler B.; Nietert M.. 2021. CFTR modulation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the beta-adrenergic sweat rate assay. Journal of Cystic Fibrosis.                                          | A1 Population      |

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

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

##### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr.                       | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Clinicaltrials.gov</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |
| (1)                       | NCT03227471 | A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471</a>                                                                                     | A1 Population   |
| (2)                       | NCT03506061 | Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061</a>                                                                                                                        | A1 Population   |
| (3)                       | NCT03525444 | A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444</a> | A1 Population   |
| (4)                       | NCT03525548 | A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548</a>                                                                           | A1 Population   |
| (5)                       | NCT03525574 | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574</a>                                                                          | A1 Population   |
| (6)                       | NCT03565692 | Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692</a>                                 | A5 Studientyp   |
| (7)                       | NCT03624101 | Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101</a>                                                 | A1 Population   |
| (8)                       | NCT03691779 | Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779</a>                                                                          | A1 Population   |
| (9)                       | NCT04038047 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047</a>                                                    | A1 Population   |
| (10)                      | NCT04043806 | A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum:                                                                                                                                                                                                                           | A1 Population   |



| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|      |             | 15.11.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806</a>                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| (11) | NCT04056702 | Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702</a>                                                                                                                 | A1 Population   |
| (12) | NCT04058210 | VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210</a>                 | A1 Population   |
| (13) | NCT04058353 | A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353</a> | A1 Population   |
| (14) | NCT04058366 | Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366</a>                                                                                            | A1 Population   |
| (15) | NCT04105972 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972</a>                                               | A1 Population   |
| (16) | NCT04183790 | Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790</a>                                 | A1 Population   |
| (17) | NCT04353817 | A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817</a>                    | A1 Population   |
| (18) | NCT04362761 | A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761</a>                                                                                                  | A1 Population   |
| (19) | NCT04378153 | Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153</a>                                                         | A1 Population   |
| (20) | NCT04509050 | Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050</a>                                                        | A1 Population   |
| (21) | NCT04530383 | Effects of Metformin on Airway Ion Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis-related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383</a>                                                                                  | A1 Population   |
| (22) | NCT04537793 | Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793</a>                                                                                                | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (23) | NCT04545515 | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515</a>     | A1 Population   |
| (24) | NCT04599465 | A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599465</a>                                                         | A1 Population   |
| (25) | NCT04602468 | Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602468</a>                                                                 | A5 Studientyp   |
| (26) | NCT04613128 | The PROMISE Pediatric Study 6 to 11 Years Old. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613128</a>                                                                                                                      | A5 Studientyp   |
| (27) | NCT04618185 | Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618185</a>                                                                                                               | A1 Population   |
| (28) | NCT04684823 | The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823</a>                                                | A1 Population   |
| (29) | NCT04702360 | ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients With at Least One F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702360</a>                                                           | A5 Studientyp   |
| (30) | NCT04732910 | Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910</a> | A5 Studientyp   |
| (31) | NCT04798014 | Home-Reported Outcomes in People With Cystic Fibrosis Taking Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798014</a>                                                               | A1 Population   |
| (32) | NCT04840862 | Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840862</a>                                                                                    | A1 Population   |
| (33) | NCT04923464 | A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923464</a>                                               | A1 Population   |
| (34) | NCT04940533 | Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533</a>                                                                | A1 Population   |
| (35) | NCT04969224 | A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969224</a>                                                               | A1 Population   |
| (36) | NCT04970225 | Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225</a>                                                                                                                                  | A1 Population   |

| Nr.           | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (37)          | NCT04994301    | Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994301</a>                                                                                                                                                                                                                                                      | A5 Studientyp   |
| (38)          | NCT05033080    | A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033080</a>                                                                                                                                                              | A1 Population   |
| (39)          | NCT05076149    | A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05076149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05076149</a>         | A1 Population   |
| (40)          | NCT05111145    | A Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111145</a>                                                                                                                                                                                                          | A1 Population   |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| (41)          | 2017-000797-11 | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11</a>                                                                                                                           | A1 Population   |
| (42)          | 2018-000183-28 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation [...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28</a> | A1 Population   |
| (43)          | 2018-000184-89 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation ( [...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89</a> | A1 Population   |
| (44)          | 2018-000185-11 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11</a>         | A1 Population   |
| (45)          | 2018-001695-38 | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38</a>                                | A1 Population   |
| (46)          | 2018-002835-76 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|      |                | for the F508del Mutation [...]. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76</a>                                                                                                                                                                              |                 |
| (47) | 2018-004652-38 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38</a>                                                                                  | A1 Population   |
| (48) | 2019-000833-37 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or [...]. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37</a> | A1 Population   |
| (49) | 2019-001735-31 | A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31</a>                                | A1 Population   |
| (50) | 2019-001827-11 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11</a>                            | A1 Population   |
| (51) | 2019-003455-11 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11</a>                                                                       | A1 Population   |
| (52) | 2019-003554-86 | A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo [...]. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86</a> | A1 Population   |
| (53) | 2020-001404-42 | 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 [...]. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42</a> | A1 Population   |
| (54) | 2020-002251-38 | A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:                                                                                                                                                                                                                     | A1 Population   |

| Nr.          | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|--------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|              |                        | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| (55)         | 2020-003170-44         | 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. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44</a>                                      | A1 Population   |
| (56)         | 2020-004885-21         | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004885-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004885-21</a>                                                                  | A1 Population   |
| (57)         | 2020-005224-12         | Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005224-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005224-12</a>                                                                                         | A1 Population   |
| (58)         | 2021-000694-85         | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85</a>  | A1 Population   |
| (59)         | 2021-000712-31         | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minima [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31</a> | A1 Population   |
| (60)         | 2021-001628-16         | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001628-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001628-16</a>  | A1 Population   |
| <b>ICTRP</b> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| (61)         | DRKS00023862           | Impact of CFTR-modulation with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the exercise capacity, intestinal and respiratory microbiome, microbial and inflammatory metabolites in cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862</a>                                                                                              | A1 Population   |
| (62)         | EUCTR2017-000797-11-BE | A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE</a>                                                                                                                                                                                             | A1 Population   |
| (63)         | EUCTR2017-000797-11-NL | A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|      |                        | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL</a>                                                                                                                                                                                                                            |                 |
| (64) | EUCTR2018-004652-38-IE | A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE</a>                                                                                          | A1 Population   |
| (65) | EUCTR2019-000833-37-DE | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE</a>                                                                             | A1 Population   |
| (66) | EUCTR2019-000833-37-DK | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK</a>                                                                             | A1 Population   |
| (67) | EUCTR2019-000833-37-GB | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB</a>                                                                             | A1 Population   |
| (68) | EUCTR2019-001735-31-GB | A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB</a>                                      | A1 Population   |
| (69) | EUCTR2019-001827-11-GB | Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB</a>                    | A1 Population   |
| (70) | EUCTR2019-003455-11-DE | Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE</a>                                                                    | A1 Population   |
| (71) | EUCTR2019-003455-11-GB | Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB</a>                                                                    | A1 Population   |
| (72) | EUCTR2019-003554-86-DE | A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE</a>          | A1 Population   |
| (73) | EUCTR2020-001404-42-GB | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB</a> | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (74) | EUCTR2020-003170-44-BE | A study Evaluating the effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE</a> | A1 Population   |
| (75) | EUCTR2020-005224-12-NL | Kaftrio in cystic fibrosis patients currently using tacrolimus, a drug drug interaction study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL</a>                                                       | A1 Population   |
| (76) | ISRCTN14081521         | Can people with cystic fibrosis safely stop taking some of their nebulised treatments if they are established on the new modulator therapy, Kaftrio?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521</a>                | A1 Population   |
| (77) | ISRCTN53454974         | Real world health outcomes in people with cystic fibrosis after initiation of a new combination treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974</a>                                                           | A5 Studientyp   |
| (78) | NCT03227471            | A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471</a>                                                                                                   | A1 Population   |
| (79) | NCT03506061            | Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061</a>                                                                                                                                      | A1 Population   |
| (80) | NCT03525444            | A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444</a>               | A1 Population   |
| (81) | NCT03525548            | A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548</a>                                                                                         | A1 Population   |
| (82) | NCT03525574            | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574</a>                                                                                        | A1 Population   |
| (83) | NCT03624101            | Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101</a>                                                               | A1 Population   |
| (84) | NCT03691779            | Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779</a>                                                                                        | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund |
|------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|      |             | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779</a>                                                                                                                                                                                                                         |                 |
| (85) | NCT04043806 | A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806</a>                                                                                       | A1 Population   |
| (86) | NCT04056702 | Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702</a>                                                                                                  | A1 Population   |
| (87) | NCT04058210 | VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210</a> | A1 Population   |
| (88) | NCT04105972 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972</a>                               | A1 Population   |
| (89) | NCT04183790 | Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790</a>                 | A1 Population   |
| (90) | NCT04353817 | A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817</a>    | A1 Population   |
| (91) | NCT04362761 | A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761</a>                                                                                  | A1 Population   |
| (92) | NCT04509050 | Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050</a>                                        | A1 Population   |
| (93) | NCT04537793 | Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793</a>                                                                                | A1 Population   |
| (94) | NCT04599465 | A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465</a>                                                  | A1 Population   |



| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (95)  | NCT04602468 | Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468</a>                                                                 | A5 Studientyp   |
| (96)  | NCT04684823 | The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823</a>                                                | A1 Population   |
| (97)  | NCT04732910 | Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910</a> | A5 Studientyp   |
| (98)  | NCT04840862 | Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862</a>                                                                                    | A1 Population   |
| (99)  | NCT04923464 | A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464</a>                                               | A1 Population   |
| (100) | NCT04969224 | A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224</a>                                                               | A1 Population   |
| (101) | NCT04994301 | Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301</a>                                                                                                    | A5 Studientyp   |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

| Nr.                       | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Clinicaltrials.gov</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |
| (1)                       | NCT03227471 | A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471</a>                                                                                     | A1 Population   |
| (2)                       | NCT03506061 | Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061</a>                                                                                                                        | A1 Population   |
| (3)                       | NCT03525444 | A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444</a> | A1 Population   |
| (4)                       | NCT03525548 | A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548</a>                                                                           | A1 Population   |
| (5)                       | NCT03525574 | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574</a>                                                                          | A1 Population   |
| (6)                       | NCT03565692 | Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692</a>                                 | A5 Studientyp   |
| (7)                       | NCT03624101 | Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101</a>                                                 | A1 Population   |
| (8)                       | NCT03691779 | Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779</a>                                                                          | A1 Population   |
| (9)                       | NCT04038047 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047</a>                                                    | A1 Population   |
| (10)                      | NCT04043806 | A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806</a>                                                                                       | A1 Population   |
| (11)                      | NCT04056702 | Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702</a>                                                                                                 | A1 Population   |
| (12)                      | NCT04058210 | VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210</a> | A1 Population   |
| (13)                      | NCT04058353 | A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes).                                                                                                                                                               | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|      |             | ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353</a>                                                                                                                                                                 |                 |
| (14) | NCT04058366 | Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366</a>                                                                               | A1 Population   |
| (15) | NCT04105972 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972</a>                                  | A1 Population   |
| (16) | NCT04183790 | Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790</a>                    | A1 Population   |
| (17) | NCT04353817 | A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817</a>       | A1 Population   |
| (18) | NCT04362761 | A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761</a>                                                                                     | A1 Population   |
| (19) | NCT04378153 | Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153</a>                                            | A1 Population   |
| (20) | NCT04509050 | Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050</a>                                           | A1 Population   |
| (21) | NCT04530383 | Effects of Metformin on Airway Ion Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis-related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383</a>                                                                     | A1 Population   |
| (22) | NCT04537793 | Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793</a>                                                                                   | A1 Population   |
| (23) | NCT04545515 | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515</a> | A1 Population   |
| (24) | NCT04599465 | A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599465</a>                                                     | A1 Population   |
| (25) | NCT04602468 | Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602468</a>                                                             | A5 Studientyp   |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (26) | NCT04613128 | The PROMISE Pediatric Study 6 to 11 Years Old. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613128</a>                                                                                                                      | A5 Studientyp   |
| (27) | NCT04618185 | Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618185</a>                                                                                                               | A1 Population   |
| (28) | NCT04684823 | The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823</a>                                                | A1 Population   |
| (29) | NCT04702360 | ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients With at Least One F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702360</a>                                                           | A5 Studientyp   |
| (30) | NCT04732910 | Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910</a> | A5 Studientyp   |
| (31) | NCT04798014 | Home-Reported Outcomes in People With Cystic Fibrosis Taking Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798014</a>                                                               | A1 Population   |
| (32) | NCT04840862 | Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840862</a>                                                                                    | A1 Population   |
| (33) | NCT04923464 | A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923464</a>                                               | A1 Population   |
| (34) | NCT04940533 | Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533</a>                                                                | A1 Population   |
| (35) | NCT04969224 | A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969224</a>                                                               | A1 Population   |
| (36) | NCT04970225 | Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225</a>                                                                                                                                  | A1 Population   |
| (37) | NCT04994301 | Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994301</a>                                                                                                    | A5 Studientyp   |
| (38) | NCT05033080 | A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033080</a>            | A1 Population   |
| (39) | NCT05076149 | A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del                                               | A1 Population   |

| Nr.           | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|               |                | Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05076149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05076149</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |
| (40)          | NCT05111145    | A Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111145</a>                                                                                                                                                                                                          | A1 Population   |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| (41)          | 2017-000797-11 | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11</a>                                                                                                                           | A1 Population   |
| (42)          | 2018-000183-28 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation [...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28</a> | A1 Population   |
| (43)          | 2018-000184-89 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation ( [...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89</a> | A1 Population   |
| (44)          | 2018-000185-11 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11</a>         | A1 Population   |
| (45)          | 2018-001695-38 | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38</a>                                | A1 Population   |
| (46)          | 2018-002835-76 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation [...]. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76</a> | A1 Population   |
| (47)          | 2018-004652-38 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38</a>                                                                                  | A1 Population   |
| (48)          | 2019-000833-37 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or [...]. EU Clinical Trials Register. 2019.                                                                                                                                                                                                                                                     | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|      |                | [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37</a>                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |
| (49) | 2019-001735-31 | A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31</a>                                   | A1 Population   |
| (50) | 2019-001827-11 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11</a>                               | A1 Population   |
| (51) | 2019-003455-11 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11</a>                                                                          | A1 Population   |
| (52) | 2019-003554-86 | A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for [...]. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86</a>   | A1 Population   |
| (53) | 2020-001404-42 | 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 Heterozygous [...]. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42</a> | A1 Population   |
| (54) | 2020-002251-38 | A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38</a>                  | A1 Population   |
| (55) | 2020-003170-44 | 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. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44</a>                                            | A1 Population   |
| (56) | 2020-004885-21 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:                                                                                                                                                                                                                                                                              | A1 Population   |

| Nr.          | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|--------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|              |                        | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004885-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004885-21</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| (57)         | 2020-005224-12         | Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005224-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005224-12</a>                                                                                         | A1 Population   |
| (58)         | 2021-000694-85         | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85</a>  | A1 Population   |
| (59)         | 2021-000712-31         | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minima [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31</a> | A1 Population   |
| (60)         | 2021-001628-16         | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001628-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001628-16</a>  | A1 Population   |
| <b>ICTRP</b> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| (61)         | DRKS00023862           | Impact of CFTR-modulation with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the exercise capacity, intestinal and respiratory microbiome, microbial and inflammatory metabolites in cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862</a>                                                                                              | A1 Population   |
| (62)         | EUCTR2017-000797-11-BE | A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE</a>                                                                                                                                                                                             | A1 Population   |
| (63)         | EUCTR2017-000797-11-NL | A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL</a>                                                                                                                                                                                             | A1 Population   |
| (64)         | EUCTR2018-004652-38-IE | A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE</a>                                                                                                                                                                                               | A1 Population   |
| (65)         | EUCTR2019-000833-37-DE | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE</a>                                                                                                                                                                                  | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (66) | EUCTR2019-000833-37-DK | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK</a>                                                                             | A1 Population   |
| (67) | EUCTR2019-000833-37-GB | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB</a>                                                                             | A1 Population   |
| (68) | EUCTR2019-001735-31-GB | A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB</a>                                      | A1 Population   |
| (69) | EUCTR2019-001827-11-GB | Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB</a>                    | A1 Population   |
| (70) | EUCTR2019-003455-11-DE | Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE</a>                                                                    | A1 Population   |
| (71) | EUCTR2019-003455-11-GB | Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB</a>                                                                    | A1 Population   |
| (72) | EUCTR2019-003554-86-DE | A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE</a>          | A1 Population   |
| (73) | EUCTR2020-001404-42-GB | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF genotypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB</a> | A1 Population   |
| (74) | EUCTR2020-003170-44-BE | A study Evaluating the effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE</a>            | A1 Population   |
| (75) | EUCTR2020-005224-12-NL | Kaftrio in cystic fibrosis patients currently using tacrolimus, a drug drug interaction study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL</a>                                                                  | A1 Population   |



| Nr.  | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (76) | ISRCTN14081521 | Can people with cystic fibrosis safely stop taking some of their nebulised treatments if they are established on the new modulator therapy, Kaftrio?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521</a>  | A1 Population   |
| (77) | ISRCTN53454974 | Real world health outcomes in people with cystic fibrosis after initiation of a new combination treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974</a>                                             | A5 Studientyp   |
| (78) | NCT03227471    | A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471</a>                                                                                     | A1 Population   |
| (79) | NCT03506061    | Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061</a>                                                                                                                        | A1 Population   |
| (80) | NCT03525444    | A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444</a> | A1 Population   |
| (81) | NCT03525548    | A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548</a>                                                                           | A1 Population   |
| (82) | NCT03525574    | A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574</a>                                                                          | A1 Population   |
| (83) | NCT03624101    | Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101</a>                                                 | A1 Population   |
| (84) | NCT03691779    | Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779</a>                                                                          | A1 Population   |
| (85) | NCT04043806    | A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806</a>                                                                                       | A1 Population   |
| (86) | NCT04056702    | Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702</a>                                                                                                  | A1 Population   |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund |
|------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (87) | NCT04058210 | VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210</a> | A1 Population   |
| (88) | NCT04105972 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972</a>                               | A1 Population   |
| (89) | NCT04183790 | Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790</a>                 | A1 Population   |
| (90) | NCT04353817 | A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817</a>    | A1 Population   |
| (91) | NCT04362761 | A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761</a>                                                                                  | A1 Population   |
| (92) | NCT04509050 | Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050</a>                                        | A1 Population   |
| (93) | NCT04537793 | Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793</a>                                                                                | A1 Population   |
| (94) | NCT04599465 | A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465</a>                                                  | A1 Population   |
| (95) | NCT04602468 | Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468</a>                                                          | A5 Studientyp   |
| (96) | NCT04684823 | The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823</a>                                         | A1 Population   |

| Nr.   | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (97)  | NCT04732910 | Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910</a> | A5 Studientyp   |
| (98)  | NCT04840862 | Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862</a>                                                                                    | A1 Population   |
| (99)  | NCT04923464 | A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464</a>                                               | A1 Population   |
| (100) | NCT04969224 | A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224</a>                                                               | A1 Population   |
| (101) | NCT04994301 | Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301</a>                                                                                                    | A5 Studientyp   |

**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 4-38 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 4-38 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-38 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                                                                                                                                                                                           |                    |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                                                                                                                                                                                        |                    |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis                                                                                                                                                                          |                    |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung                                                                                                                                                                |                    |
| <b>4</b>           | Probanden / Patienten                                                                                                                                                                                                                                                |                    |
| <b>4a</b>          | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| <b>4b</b>          | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                                                                                                                                                                                  |                    |
| <b>5</b>           | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                           |                    |
| <b>6</b>           | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                    |
| <b>6a</b>          | 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 |                    |
| <b>6b</b>          | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                                      |                    |
| <b>7</b>           | Fallzahl                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| <b>7a</b>          | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                                                                                                                                                                                  |                    |
| <b>7b</b>          | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                                                |                    |
| <b>8</b>           | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                                       |                    |
| <b>8a</b>          | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                                     |                    |
| <b>8b</b>          | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                                            |                    |
| <b>9</b>           | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war                      |                    |
| <b>10</b>          | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                                                 |                    |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>11</b>                    | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |
| <b>11a</b>                   | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?                      |                    |
| <b>11b</b>                   | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                                      |                    |
| <b>12</b>                    | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                                                |                    |
| <b>12a</b>                   | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                                        |                    |
| <b>12b</b>                   | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                                                                                              |                    |
| <b>Resultate</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |
| <b>13</b>                    | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              |                    |
| <b>13a</b>                   | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden |                    |
| <b>13b</b>                   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                               |                    |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                                                                                                                                                               |                    |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                                                                                                                                                                            |                    |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |

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

Nicht zutreffend, da keine passende Studie identifiziert werden konnte.

**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.*

Nicht zutreffend, da keine passende Studie identifiziert werden konnte.

Tabelle 4-39 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

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

| Genaue 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

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

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

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

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

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

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

---

2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

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

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---

---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

---

---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*



☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---