

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 A

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis
<2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen
sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	74
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	79
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	81

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	81
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	81
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	81
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	82
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	82
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	85
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	85
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	86
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	87
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	88
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	88
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	96
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	113
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	150
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	150
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	150
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	151
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	168
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	169
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	169
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	169
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	170
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	170
4.6	Referenzliste.....	172
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	183
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	188
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	190
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	198
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	229
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	240

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT.....	16
Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX16-809-122.....	19
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – RCT.....	37
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht randomisierte Studien.....	39
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	77
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	80
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	80
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	82
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	83
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	84
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	84
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	86
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	87
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	99
Tabelle 4-37: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	102
Tabelle 4-38: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)	103
Tabelle 4-39: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	104
Tabelle 4-40: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	107
Tabelle 4-41: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	108

Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX16-809-122 (Teil B).....	113
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])....	116
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B]).....	121
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B]).....	124
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: fäkale Elastase-1 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B]).....	125
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	128
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum – weitere Untersuchungen	130
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B]).....	130
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum – weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	133
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin – weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B]).....	136
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B]).....	139

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	141
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	143
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	145
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	146
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen	148
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	149
Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	150
Tabelle 4-71: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX16-809-122	156
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	168
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX16-809-122.....	230
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX16-809-122	241

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	78
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für den BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	117
Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für das Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	118
Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für den Körpergewicht z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	118
Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für den Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	119
Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für die Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	122
Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf für die fäkale Elastase-1 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	126
Abbildung 4-12: Spaghetti-Plot für die fäkale Elastase-1 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	126
Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf für das immunreaktive Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	129
Abbildung 4-14: Spaghetti-Plot für das immunreaktive Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	129
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Lipase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	131
Abbildung 4-16: Spaghetti-Plot für die Lipase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	132
Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für die pankreatische Amylase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	134
Abbildung 4-18: Spaghetti-Plot für die pankreatische Amylase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])	134
Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für das fäkale Calprotectin – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])	137

Abbildung 4-20: Spaghetti-Plot für das fäkale Calprotectin – weitere Untersuchungen
(FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B]) 137

Abbildung 4-21: Flow-Chart der Studie VX16-809-122 239

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGAM	Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
BST	Bestmögliche symptomatische Therapie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
F508del	Mutation im <i>CFTR</i> -Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FAS	Full Analysis Set
FC	Fäkales Calprotectin
FE-1	Fäkale Elastase-1

Abkürzung	Bedeutung
FEV _{1%}	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FGM	Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPP	Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
ITT	Intention to treat
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
LUM	Lumacaftor
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl Patienten
NCT	National Clinical Trial Number
PASS	Post Authorization Safety Study
PD	Pharmakodynamik
PEP	Positive Expiratory Pressure
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PK	Pharmakokinetik
popPK	Populationspharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

Abkürzung	Bedeutung
q12h	Alle 12 Stunden
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Unit
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal)
USA	United States of America
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

Die Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) besitzt seit November 2015 die europäische Zulassung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die *F508del*-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen sind. Seit Januar 2018 ist Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit dem gleichen Genotyp zugelassen, im Januar 2019 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren. In diesem Dossier wird nun die Zulassungserweiterung für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren adressiert, welche am 04.07.2023 erteilt wurde.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, gegenüber der zVT Best Supportive Care (BSC) anhand patientenrelevanter Endpunkte für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen.

Patientenpopulation

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

Behandlung der CF bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren handelt es sich um die Gabe der Kombinationstherapie aus Lumacaftor/Ivacaftor. Das Präparat wird als Granulat zweimal täglich (alle 12 Stunden jeweils ein Beutel) zu je 75 mg Lumacaftor/94 mg Ivacaftor (Kleinkinder mit einem Körpergewicht von 7 bis <9 kg), 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor (Kleinkinder mit einem Körpergewicht von 9 bis <14 kg) bzw. zu je 150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor (Kleinkinder mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg) jeweils zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 150 mg/188 mg, 200 mg/250 mg bzw. 300 mg/376 mg (Lumacaftor/Ivacaftor).

Zum Zeitpunkt dieser Dossiererstellung bestand neben Lumacaftor/Ivacaftor keine weitere Therapieoption für Kleinkinder im Anwendungsbiet im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die eine

vergleichbare, kausale Behandlung der CF im vorliegenden Indikationsgebiet ermöglicht. Alle eingesetzten Medikamente und Therapien bilden die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmögliche symptomatisch-unterstützende Therapie (BSC) ab. Diese wird an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst und hat eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel (1). Die internationalen Leitlinien, gemäß derer Therapieoptionen kombiniert werden können und sollten, sind weitgehend einheitlich; konkrete empfohlene Stufentherapieschemata gibt es jedoch nicht und die Therapie der einzelnen Patienten wird angesichts des hochkomplexen Krankheitsbildes individuell bestimmt (2-5).

Als zVT für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Behandlung von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF und einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen wird eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BST) herangezogen. Dies entspricht dem Wortlaut der Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aus der Beratung bezüglich Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren im Anwendungsgebiet (6, 7). Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen hat der G-BA die Bezeichnung BSC für die zVT verwendet (8). Der G-BA erklärt in den Tragenden Gründen zum Beschluss, es handele sich „um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, bestimmten zVT, bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen“ (8). Im Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf im Anwendungsgebiet Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen wurde ebenfalls der Begriff „BSC“ verwendet (9). Aus diesem Grund wird die zVT im vorliegenden Modul 4A und im gesamten Nutzendossier dieses Anwendungsgebietes als BSC bezeichnet.

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Ersteinreichung der Nutzenbewertung bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt. Die gewählte zVT BSC wurde im Rahmen früherer Beschlussfassungen vom G-BA anerkannt (8, 9).

Lumacaftor/Ivacaftor wird auch im Rahmen der hier vorliegenden Indikation für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren zusätzlich zu BSC gegeben. Damit ist auch in dieser erweiterten Patientenpopulation BSC sowohl Basistherapie als auch zVT.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen, einarmigen Studie VX16-809-122 erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Morbidität:

- absolute Veränderung der Wachstumsparameter zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
 - absolute Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
 - absolute Veränderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score
- absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung der Lipase im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- pulmonale Exazerbationen über 24 Wochen
 - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung (bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis) auftraten
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4)

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis
 - unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis
 - erhöhte Transaminasewerte
 - respiratorische Symptome
 - respiratorische Ereignisse

Datenquellen

Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Modul 4A sind die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen (Part A und Part B), multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie VX16-809-122. Die Behandlungsdauer von Part A belief sich auf 15 Tage und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant; diese wird daher im Folgenden nicht dargestellt. Dargestellt werden die Ergebnisse von Part B der Studie VX16-809-122; die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Berücksichtigung identifizierter Studien wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	E1	Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die nicht homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind oder Patienten mit CF mit homozygoter <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen, die <1 Jahr oder ≥2 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	A1

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Intervention	Lumacaftor 75 mg/Ivacaftor 94 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg (Granulat) alle 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung oder Darreichungsform	A2
Vergleichstherapie	BSC	E3	Andere Vergleichstherapien	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Nicht randomisierte Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Kürzer als 24 Wochen	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikationstyp	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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Darstellung und Beurteilung des Zusatznutzens existiert, wurde zusätzlich nach nicht randomisierten Studien gesucht. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien Nummer E3 und E5 wurde hierfür entsprechend angepasst (siehe Tabelle 4-4).

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

Studienqualität

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie (VX16-809-122) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen, welche die Grundlage für die

Zulassungserweiterung in der betrachteten Altersgruppe war. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Die Studie VX16-809-122 wird dennoch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da im Anwendungsgebiet keine RCT vorliegt und es sich bei der Studie VX16-809-122 um die bestverfügbare und zulassungsbegründende Evidenz handelt.

Ergänzt werden die Nachweise der Studie VX16-809-122 zu Woche 24 durch die Ergebnisse zu Woche 26 nach einer zweiwöchigen Auswaschphase. Als unterstützende Evidenz liefern diese Ergebnisse Informationen zum Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte ohne Studienmedikation und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Da für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die gleichen Mutationen im *CFTR*-Gen (homozygot für die *F508del*-Mutation) wie in den drei früher bewerteten Anwendungsgebieten für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren vorliegen, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen aus diesen Altersgruppen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier für diese Indikationserweiterung Kleinkinder mit CF ab 1 Jahr einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren. Der Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren wurde jeweils anhand randomisierter klinischer Studien von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit der zVT BSC ermöglichen (10, 11). Für das Anwendungsgebiet der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basierte der Nachweis des Zusatznutzens ebenfalls auf einer direktvergleichenden RCT sowie den Ergebnissen der RCT in den Populationen im Alter von 6 bis <12 Jahren und ab 12 Jahren und den ergänzenden Ergebnissen einer einarmigen Zulassungsstudie bzw. deren Verlängerungsstudie (8, 12).

Validität der herangezogenen Endpunkte

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

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

Evidenzstufe

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf der oben genannten einarmigen Zulassungsstudie VX16-809-122 sowie der Übertragbarkeit der Ergebnisse von randomisierten

klinischen Studien mit Patienten im Indikationsgebiet ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie VX16-809-122 numerisch übersichtlich aufgeführt. Es sind die mittleren Änderungen zwischen Baseline und Woche 24 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX16-809-122

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
Morbidität		
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,04±0,55 [-0,14; 0,22]
Absolute Veränderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,04±0,53 [-0,13; 0,22]
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,06±0,33 [-0,05; 0,17]
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,07±0,52 [-0,11; 0,24]
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	-29,1±13,5 [-34,8; -23,4]
	durchschnittliche Änderung bis Woche 24 ± SD [95%-KI]	-31,3±13,0 [-35,8; -26,9]
Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	73,1±112,6 [29,4; 116,8]
Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum	mittlere Änderung ±SD [95%-KI]	-295,5±329,9 [-416,6; -174,5]
Absolute Veränderung der Lipase im Serum	mittlere Änderung ± SD [Min; Max]	-26,77±53,92 [-207,0; 77,0]
Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum	mittlere Änderung ± SD [Min; Max]	-2,1±5,3 [-14; 13]
Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	-106,63±186,98 [-180,60; -32,66]

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46^a)	
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation bis Woche 24	n/N (%)	9/46 (19,6)
Anzahl pulmonaler Exazerbationen pro Patientenjahr	MW±SD	0,6±1,5
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24	n/N (%)	3/46 (6,5)
Anzahl Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr	MW±SD	0,2±0,7
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	n/N (%)	0/46 (0)
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	44/46 (95,7)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	5/46 (10,9)
Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4)	n/N (%)	2/46 (4,3)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten	n/N (%)	1/46 (2,2)
Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (≥10%)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	30/46 (65,2)
PT: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	n/N (%)	10/46 (21,7)
PT: Infektion der oberen Atemwege	n/N (%)	6/46 (13,0)
PT: Ohreninfektion	n/N (%)	5/46 (10,9)
PT: Virale Infektion der oberen Atemwege	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	n/N (%)	22/46 (47,8)
PT: Husten	n/N (%)	16/46 (34,8)
PT: Rhinorrhoe	n/N (%)	5/46 (10,9)

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
	n/N (%)	n/N (%)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	n/N (%)	20/46 (43,5)
PT: Erbrechen	n/N (%)	8/46 (17,4)
PT: Obstipation	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Untersuchungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	15/46 (32,6)
PT: Pseudomonas-Test positiv	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	n/N (%)	11/46 (23,9)
PT: Fieber	n/N (%)	10/46 (21,7)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	n/N (%)	10/46 (21,7)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	n/N (%)	6/46 (13,0)
Anzahl der Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (≥5%)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	3/46 (6,5)
PT: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	n/N (%)	3/46 (6,5)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse		
Erhöhte Transaminasewerte	n/N (%)	4/46 (8,7)
Respiratorische Symptome	n/N (%)	1/46 (2,2)
Respiratorische Ereignisse	n/N (%)	1/46 (2,2)
a: Anzahl eingeschlossener Patienten in die Studie VX16-809-122, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)		

Morbidität

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter

Die z-Scores des BMI, des Körpergewichts, der Körpergröße und des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße sind Parameter, die bei (Klein-)Kindern herangezogen werden, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen. In der Studie VX16-809-122 zeigten sich zu Baseline die Wachstumsparameter der Kleinkinder normal und blieben über die Behandlungsphase erhalten. Die mittlere absolute Änderung des BMI z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,04 (Standardabweichung [SD]: 0,55, [95%-Konfidenzintervall (KI)]: [-0,14; 0,22]), die mittlere absolute Änderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,04 (SD: 0,53, [95%-KI]: [-0,13; 0,22]), die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,06 (SD: 0,33, [95%-KI]: [-0,05; 0,17]) und die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,07 (SD: 0,52, [95%-KI]: [-0,11; 0,24]). Dies spricht insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie und entspricht den Empfehlungen der S3-Leitlinie für Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren, dass hinsichtlich des Ernährungszustandes das Längen-Soll-Gewicht das 50. Perzentil nicht unterschreiten sollte (4). Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention eine Stabilisierung oder gar Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden können, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Die frühzeitige Aufrechterhaltung der Wachstumsparameter im Normbereich und das damit einhergehende Verhindern von Entwicklungsstörungen im Rahmen der CF stellt ein wichtiges Therapieziel dar (14-17).

Auch in der Patientenpopulation der Kinder mit homozygoter *F508del*-Mutation im Alter von 2 bis 5 Jahren (RCT VX16-809-121) und der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren (RCT VX14-809-109) konnte unter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor innerhalb der RCT-Studien hinsichtlich der Wachstumsparameter eine Stabilisierung bzw. Verbesserung erzielt werden (18, 19).

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher, patientenrelevanter Parameter, der die Verbesserung der *CFTR*-Aktivität direkt belegt, und zeigt, dass Lumacaftor/Ivacaftor kausal wirkt. In der Studie VX16-809-122 zeigte die mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Baseline und Woche 24 eine Abnahme um 29,1 mmol/L (SD: 13,5, [95%-KI]: [-34,8; -23,4]). Mit dieser wesentlichen Senkung der Schweißchlorid-Konzentration erreichen die Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren nach 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor Werte, die im Mittel nur noch gering oberhalb des diagnostischen Schwellenwertes für eine pathologische Chlorid-Konzentration im Schweiß liegen (60 mmol/L), obwohl sie zu Baseline mit einer mittleren Schweißchlorid-Konzentration von 104,2 mmol/L (SD: 7,7) deutlich pathologische Werte aufwiesen. Damit sind diese prä-post-Behandlungseffekte auch klinisch relevant.

Eine deutliche Verbesserung dieses Parameters im Mittel in ähnlicher Größenordnung wie für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF des zu bewertenden Anwendungsgebietes wurde ebenso bei Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation im Alter von 6 bis <12 Jahren (RCT VX14-809-109: -21,66 mmol/L) sowie von 2 bis 5 Jahren (RCT VX16-809-121: -25,61 mmol/L) erreicht (18, 19).

Die rapide und nachhaltige Senkung der Werte dieses Surrogatparameters über die verschiedenen Altersstufen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor. Durch die frühe Intervention können Verbesserungen in der Schweißchlorid-Konzentration erreicht werden, die auf eine kausale Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor schließen lassen, welche langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beiträgt.

Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 (FE-1)

Die FE-1 ist ein wichtiger Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt (20). In der Studie VX16-809-122 lagen zu Baseline die Werte der FE-1 aller Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit valider Messung unterhalb des etablierten Schwellenwertes von 200 mg/kg für eine exogene pankreatische Insuffizienz, der Großteil der Patienten wies zu Baseline sogar eine schwere Pankreasinsuffizienz (<50 mg/kg) auf (der mittlere Wert lag bei 9,7 mg/kg [SD: 8,1]). Bei 5 Patienten (17,2%) wurden zu Woche 24 Werte ≥ 200 mg/kg beobachtet. Der deutliche Anstieg der FE-1 um 73,1 mg/kg (SD: 112,6, [95%-KI]: [29,4; 116,8]) im Mittel weist besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ansonsten bisher als irreversibel galt.

Auch in der Patientenpopulation der Kinder mit homozygoter *F508del*-Mutation im Alter von 2 bis 5 Jahren konnte unter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der RCT-Studie (RCT VX16-809-121) hinsichtlich der FE-1 (+49,25 mg/kg) eine deutliche Verbesserung erzielt werden (19). Diese Verbesserung der Pankreasfunktion sei laut ärztlicher Fachvertreter (bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 5 Jahren) ein Durchbruch in der Therapie und besonders dann erfolversprechend, wenn so frühzeitig wie möglich mit der Behandlung begonnen werden kann (21). Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX16-809-122 konstatiert werden, dass die Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor – bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu der älteren Population der 2- bis 5-Jährigen – vorhanden ist. Außerdem kann mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF ein früherer Therapiebeginn realisiert werden.

Üblicherweise kehrt aufgrund des progressiven Charakters der CF bereits verlorengegangene Pankreasfunktion nicht wieder. Somit sprechen die Ergebnisse für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch diesen im Krankheitsverlauf frühzeitigen Einsatz einer kausalen Therapie, was hinsichtlich der Langzeitperspektive für die Patienten ein entscheidendes Ergebnis ist.

Absolute Veränderung der Marker für Gewebestress: immunreaktives Trypsinogen (IRT) im Serum, Lipase im Serum und pankreatische Amylase im Serum

Das Enzym IRT ist ein wichtiger Marker für Gewebestress des Pankreas und wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings untersucht (22). Auf eine Reduktion von Pankreasgewebeschäden unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor lässt die deutliche Abnahme der IRT-Messwerte im Serum um 295,5 µg/L (SD: 329,9, [95%-KI]: [-416,6; -174,5]) im Mittel schließen. Diese sehr ausgeprägte Änderung verweist, ebenfalls wie die Verbesserung der FE-1-Werte, auf die niemals mit einer der symptomatischen Therapien erreichte Rekonstruktion der Pankreasfunktion. Erwartungsgemäß können diese positiven Entwicklungen langfristig für die Kleinkinder einen multifaktoriellen Vorteil für die körperliche Entwicklung, Ernährungssituation und damit u. a. auch der Lungenfunktion nach sich ziehen.

Eine Reduktion des Pankreasgewebestress durch Lumacaftor/Ivacaftor, erkennbar durch die hier gezeigte Senkung des IRT, ist in dieser Population von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren auch als klinisch relevant einzuschätzen.

Auch bei der Lipase im Serum und pankreatischen Amylase im Serum, die als sensitive Diagnosemarker im Blut zur Identifizierung von Gewebestress und Entzündungen des Pankreas gelten (23), zeigten sich bei der mittleren absoluten Änderung zwischen Baseline und Woche 24 eine Abnahme der Lipase im Serum um 26,77 Units [U]/L (SD: 53,92, [Minimum (Min); Maximum (Max)]: [-207,0; 77,0]) und der pankreatischen Amylase im Serum um 2,1 U/L (SD: 5,3, [Min; Max]: [-14; 13]). Erhöhte Messwerte deuten auf eine Entzündung des Pankreas hin.

Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin (FC)

Es gibt zunehmend Evidenz, dass Darmentzündungen eine wichtige Rolle bei der CF spielen, deren Bedeutung bedingt durch die höhere Lebenserwartung von CF-Patienten zukünftig weiter zunehmen wird. FC ist ein zuverlässiger und einfach zu bestimmender Marker, der mit der Migration von Granulozyten durch die Darmwand (als Zeichen der Darmentzündung) korreliert; somit zeigen hohe FC-Messwerte Anzeichen für Entzündungsprozesse im Darm (24, 25). Studien deuten darauf hin, dass das FC auch systemische Entzündungen anzeigt und mit Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert ist (24, 25). Durch die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich in der Studie VX16-809-122 für den Großteil der Patienten eine Verbesserung des FC, die im Mittel mit Werten weit über dem oberen Normwert (von 50 mg/kg) starteten; die mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 betrug 106,63 mg/kg (SD: 186,98, [95%-KI]: [-180,60; -32,66]). Dies deutet auf eine Verbesserung der Darmentzündung hin.

Pulmonale Exazerbationen/CF-bedingte Hospitalisierungen

In Hinblick auf pulmonale Exazerbationen trat bei 19,6% aller Patienten in der Studie VX16-809-122 eine Exazerbation auf. Eine CF-bedingte Hospitalisierung trat während der 24 Wochen Behandlung in der Studie bei 3 Patienten (6,5%) auf.

Bei Patienten mit CF im Alter ab 2 bis 5 Jahren waren die annualisierten Ereignisraten unter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (RCT VX16-809-121: 0,75 pulmonale Exazerbationen pro Patientenjahr und 0,14 Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr (26)) vergleichbar mit den annualisierten Ereignisraten bei Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren (Studie VX16-809-122: 0,6 pulmonale Exazerbationen pro Patientenjahr und 0,2 Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr). Bei den Patienten mit CF im Alter von 6 bis <12 Jahren (RCT VX14-809-109 (18)) war die Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Exazerbationen (19,4%) sowie durch pulmonale Exazerbationen bedingte Hospitalisierungen (7,8%) ebenso vergleichbar mit der Population im Alter ab 1 bis <2 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei Patienten ab 12 Jahren ist bereits ein höherer Anteil an pulmonalen Exazerbationen (RCT VX12-809-103: 30,2%, RCT VX12-809-104: 28,9% (27)) sowie durch pulmonale Exazerbationen bedingte Hospitalisierungen (RCT VX12-809-103: 9,3%, RCT VX12-809-104: 10,7% (27)) als bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren zu verzeichnen, was auf das Kontinuum des progressiven Krankheitsverlaufs hindeutet.

Das Auftreten von frühen Exazerbationen bereits im Alter von unter 2 Jahren unterstreicht die Notwendigkeit einer möglichst frühen Intervention, um eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion sowie eine Lebensverkürzung zu vermeiden. Die Ergebnisse von Merlo et al. (2022) belegen am Beispiel von Ivacaftor, dass ein früher Therapiebeginn mit einer besser erhaltenen Lungenfunktion assoziiert ist, die bei einem späteren Therapiebeginn nicht vollständig wiederhergestellt wird (28, 29). Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann in dieser Hinsicht das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“, das auch der G-BA als bedeutend einstuft, erreicht werden (16, 21).

Mortalität

Bei den Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren der Studie VX16-809-122 (Teil B) sowie bei den älteren Populationen (Patienten ab 12 Jahren [RCT VX12-809-103 und RCT VX12-809-104], Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren [RCT VX14-809-109] sowie Patienten von 2 bis 5 Jahren [RCT VX16-809-121]) gab es keine Todesfälle (18, 19, 27).

Sicherheit/Verträglichkeit

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX16-809-122 zeigten sich keine auffälligen Abweichungen bei den Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren im Vergleich zu den älteren Populationen (Patienten ab 12 Jahren [RCT VX12-809-103 und RCT VX12-809-104], Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren [RCT VX14-809-109] sowie Patienten von 2 bis 5 Jahren [RCT VX16-809-121] (18, 19, 27)), sodass für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Für die unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (erhöhte Transaminasewerte, respiratorische Symptome und Ereignisse) stellen die Häufigkeiten bei einer Behandlungsdauer von einem halben Jahr unter weitgehenden Alltagsbedingungen sogar eine sehr niedrige Rate dar, die das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren unterstreicht.

Fazit zum Evidenztransfer

Die Begründung für die Ableitung eines Zusatznutzens beruht auf Argumenten zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 2 Jahren auf die hier relevante Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren.

Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat die Studie VX16-809-122 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf die hier vorliegenden Kleinkinder herangezogen. Die EMA stellt fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren (bzw. 6 Jahren sowie ab 12 Jahren) und der Studie für Kleinkinder ab 1 Jahr, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor vorliegen (30).

Entsprechend der Rationalen des Gemeinsamen Bundesausschusses bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Ivacaftor-Kombinationen ist die Übertragbarkeit aus den folgenden Gründen gegeben:

1. Die zystische Fibrose ist eine progressive, multisystemische Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation der Krankheitslast. Sie entsteht durch Mutationen im *CFTR*-Gen, welche Störungen im *CFTR*-Chloridkanal von Epithelzellen zur Folge haben. Diese Pathophysiologie ist für alle Altersgruppen identisch.
2. Der *CFTR*-Korrektor-Effekt von Lumacaftor (31) und der *CFTR*-Potentiator-Effekt von Ivacaftor (32) führt zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen unabhängig vom Alter.
3. Die zweckmäßige Vergleichstherapien für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren und die für Patientinnen und Patienten ab 2, 6 und 12 Jahren sind identisch („*Best Supportive Care*“).

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen. Eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX16-809-121 bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sowie der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Patienten ab 12 Jahren ist daher möglich und angezeigt.

Die drei bisherigen Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, führten jeweils zur Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA (in chronologischer Reihenfolge): eines beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren (10) und eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren (11) und im Alter von 2 bis 5 Jahren (8, 12). Grundlage

für den Nachweis eines Zusatznutzens waren jeweils Ergebnisse direkter Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor und der zVT BSC (18, 19, 27). Für die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren beruht der Zusatznutzen auf einem Vorteil im BMI z-Score sowie den Ergebnissen der älteren Populationen.

Die Daten der Studie VX16-809-122 zeigen überzeugend, dass die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren dazu geeignet ist, sehr gut vergleichbare, positive, patientenrelevante Effekte hinsichtlich Wirksamkeit und zur Sicherheit/Verträglichkeit, wie sie bei Kindern ab 2 Jahren belegt wurden, zu erreichen. Dies, obwohl sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt in der Population der Kleinkinder messen lässt. Ältere Patienten haben aufgrund des progressiven Verlaufes der Erkrankung eine schlechtere Ausgangslage. Damit liegen sehr gute Argumente für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von älteren Patienten auf Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren vor, die gestützt auf die Evidenz der hier dargestellten nicht-vergleichenden Studie VX16-809-122 im Folgenden zusammengefasst werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der relativ kurzen Lebenserwartung von CF-Patienten, besteht generell im Indikationsgebiet und besonders für die Kleinkinder in der hier relevanten Indikationserweiterung im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

Bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, schreitet aufgrund des fast vollständigen Fehlens der *CFTR*-Funktion die CF-Erkrankung sehr schnell voran. Bisher stehen für Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, ausschließlich symptomatische Therapien im Sinne einer BSC zur Verfügung. Daher besteht ein bisher nicht gedeckter hoher medizinischer Bedarf für diese Patientenpopulation. Ein frühestmöglicher Behandlungsbeginn mit einem *CFTR*-Modulator, der den zugrundeliegenden Defekt adressiert, hat den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten.

Die Daten der Studie VX16-809-122 zeigen, dass Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat. Mit Lumacaftor/Ivacaftor steht für diese Patientenpopulation erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag: Durch das Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor profitiert der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus.

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb gerade ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn von Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im

CFTR-Gen sind, mit Lumacaftor/Ivacaftor weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich ab 1 bis <2 Jahren hinaus wirksam werden.

Die klinische Manifestation der CF beginnt häufig bereits intrauterin. Die bereits frühzeitig auftretenden Organschäden progredieren unbehandelt bis hin zu irreversiblen Schäden. Die Symptome werden aufgrund des Kontinuums der Krankheitsprogression ausgeprägter je älter ein Patient wird. Die meisten Säuglinge haben eine erhöhte Schweißchlorid-Konzentration, messbare pulmonale Manifestationen und eine exokrine Pankreasinsuffizienz (33), die auf eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse in utero zurückzuführen ist (34). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (33, 35-37). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (38). Auch Lebererkrankungen (39) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (40, 41) sind bereits früh präsent.

Irreversible Veränderungen der Lunge, wie Vernarbungen oder Bronchiektasen, können sich bereits im Säuglingsalter manifestieren und mit zunehmendem Alter zu Lungenentzündungen und strukturellen Lungenschäden führen (42). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar; es kommt bereits zu Bronchiektasen, die häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet werden, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping, durch Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen wegen starker Erhöhung des intrathorakalen Drucks) und eine durch Entzündungen und Infektionen der Lunge bedingte Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) (41, 43-45). Das Ziel des möglichst frühen Therapiebeginns ist es, dem durch die CF unausweichlichen Abfall der Lungenfunktion vorzubeugen, oder zumindest deutlich zu verlangsamen. Dies wiederum ist mit einer längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität (46) und einer verbesserten Lebenserwartung (46-49) assoziiert worden.

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (50, 51). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (35, 52). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (53), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (38, 54) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung zu Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind; Vorgangsnummer 2021-10-01-D-733) von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM)/Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e. V./Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP), AG Cystische Fibrose bestätigt (15): „[...] *Zum BMI kann ich sagen, dass lange bekannt ist, dass es eine sehr gute Korrelation zwischen dem BMI*

und der Lungenfunktion bei Menschen mit Mukoviszidose gibt. Das heißt, je besser der Ernährungszustand, desto besser ist die Lungenfunktion und auch das Überleben der Patienten. Im Kindesalter ist es so, dass, wenn man es schafft, den BMI frühzeitig in den Normbereich zu bewegen, es gut möglich ist, ihn dort zu halten und damit die Voraussetzungen für die Patienten für ihr weiteres Leben möglichst gut zu setzen [...].“

Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z. B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikation des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder bereits ab dem 1. Lebensjahr, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten zu.

Zu den bereits belegten positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, kamen bereits mit den Indikationserweiterungen für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren (11) und für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren (8, 12) zusätzliche positive Effekte hinzu, die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung langfristig erhöhen bzw. verbessern werden. Der Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde durch den G-BA als beträchtlich bewertet (10). Die hier relevante Indikationserweiterung für Kleinkinder bereits im Alter ab 1 bis <2 Jahren fügt dieser kausalen Behandlungsoption einen weiteren wichtigen Schritt hinsichtlich eines möglichst frühen Behandlungsbeginns bei. Damit kann für diese Patienten noch besser verhindert werden, dass sich irreversible strukturelle Schädigungen entwickeln und somit eine lebenslange, bessere Lebensqualität durch verminderte Symptome erreicht wird.

Auch die Ergebnisse einer Überlebenszeit-Modellierung, die sowohl auf Studiendaten mit Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten beruht, zeigt, dass die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Anhand der Modellierung kann verdeutlicht werden, dass je früher im Leben eines CF-Patienten eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wird, desto größer der resultierende Zugewinn an Lebenszeit ist (55). Eine aktuelle Modifikation des Modells von Rubin et al. (2019) ermöglicht, Schätzwerte für CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren zu ermitteln (56). Für Patienten mit einem Beginn ihrer Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung ab dem 2. Lebensjahr ergibt das modifizierte Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von ca. 30,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung bei angenommener Therapiepersistenz von 100%) (56). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem 2. Lebensjahr weist in die Richtung eines **dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Gegenwärtig ist noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Lumacaftor/Ivacaftor (im Vergleich zu weitgehend vergleichbaren Patienten unter BSC) möglich und eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse einer Überlebenszeit-Modellierung auf den Versorgungsalltag übertragbar sind, besteht bei Modellierungen natürlicherweise. Jedoch ist die Größe des gezeigten Effektes der zu erwartenden Verlängerung der Überlebenszeit so ausgeprägt, dass hier die verbleibende Unsicherheit der Modellierung nicht den gesamten Effekt infrage stellen kann und damit eine Lücke in der Evidenz der Langzeitdaten geschlossen werden kann. Das Überlebenszeit-Modell wurde anhand von Daten mit einer Behandlungsdauer von immerhin fünf Jahren aus dem Versorgungsalltag (aus einer Langzeit-Sicherheitsstudie) für Ivacaftor überprüft. Die Vorhersage zur Überlebenszeit erwies sich als sehr gut übereinstimmend mit den Daten aus dem Versorgungsalltag (57). Auch die zweifache Überprüfung des Modells hat gezeigt, dass sowohl die Faktoren im Modell (die für die relevanten Behandlungseffekte stehen) als auch die geschätzten dazugehörigen Regressionskoeffizienten über längere chronologische Zeiträume stabil bleiben (58, 59). Diese Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (58, 59) begrenzen somit die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse dieser vorgelegten Überlebenszeit-Modellierung.

Im Zusammenhang mit einem frühen Therapiebeginn ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (60), welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Lumacaftor/Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil besitzen (47, 61-64). Insbesondere für die schwer erkrankten Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

Neben der vorgelegten Evidenz zur prinzipiellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet finden Übertragbarkeitsargumente zum Nachweis des Zusatznutzens Anwendung, da keine vergleichende Studie gegenüber der zVT vorliegt. Es ist zu berücksichtigen, dass der weitere Verlauf der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor durch die Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, bereits bekannt ist und vom G-BA durch die Anerkennung eines Zusatznutzens jeweils bewertet wurde (8, 10-12).

Gerade Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation sind besonders schwer betroffen, wie auch in der mündlichen Anhörung zu Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind; Vorgangsnummer

2021-10-01-D-733) von der AGAM/FGM/GPP, AG Cystische Fibrose bestätigt wurde (15): „[...] die homozygote $\Delta F508$ bringt obligat eine klassische Verlaufsform mit sich, wo bereits im **Säuglingsalter Symptome** auftreten [...]“. Aus diesem Grund betont die AGAM/FGM/GPP, AG Cystische Fibrose, dass für diese Patienten ein früher Behandlungsbeginn von besonderer Bedeutung ist: „[...] Was im Vorschulalter verloren geht, kann der überwiegende Teil der Kinder nicht aufholen. Das ist ein starkes Argument für ein frühzeitiges Eingreifen insbesondere im Zusammenhang mit der Lungenfunktion [...]“ (15).

In der Zusammenschau liegen eine identische genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie sowie ein progredienter Krankheitsverlauf vor. Hinzu kommt, dass ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn eine besondere Bedeutung hat und klinische Studien in dieser Altersgruppe in der Durchführung eingeschränkt sind. Daher geht Vertex von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens – insbesondere bezüglich des BMI z-Scores – von Lumacaftor/Ivacaftor für ältere Patienten auf die Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit derselben Mutation aus. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der Studie VX16-809-122), die sich trotz des Fehlens einer Vergleichsgruppe als vergleichbar zu den Effekten bei Patienten ab 2 Jahren erwiesen haben,
 - den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früheren Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 1. Lebensjahr
- und
- den vom G-BA im Indikationsgebiet für Lumacaftor/Ivacaftor bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten ab dem 12. Lebensjahr und dem für die Indikationserweiterung für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren und für Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren festgestellten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) besitzt seit November 2015 die europäische Zulassung für Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Seit Januar 2018 ist Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit dem gleichen Genotyp zugelassen, im Januar 2019 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren. In diesem Dossier wird nun die Zulassungserweiterung für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren adressiert, welche am 04.07.2023 erteilt wurde.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, gegenüber der zVT BSC anhand patientenrelevanter Endpunkte für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen.

Patientenpopulation

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

Behandlung der CF bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren handelt es sich um die Gabe der Kombinationstherapie aus Lumacaftor/Ivacaftor. Das Präparat wird als Granulat zweimal täglich (alle 12 Stunden jeweils ein Beutel) zu je 75 mg Lumacaftor/94 mg Ivacaftor (Kleinkinder mit einem Körpergewicht von 7 bis <9 kg), 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor (Kleinkinder mit einem Körpergewicht von 9 bis <14 kg) bzw. zu je 150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor (Kleinkinder mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg) jeweils zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 150 mg/188 mg, 200 mg/250 mg bzw. 300 mg/376 mg (Lumacaftor/Ivacaftor).

Zum Zeitpunkt dieser Dossiererstellung bestand neben Lumacaftor/Ivacaftor keine weitere Therapieoption für Kleinkinder im Anwendungsbiet im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die eine vergleichbare, kausale Behandlung der CF im vorliegenden Indikationsgebiet ermöglicht. Alle eingesetzten Medikamente und Therapien bilden die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmögliche symptomatisch-unterstützende Therapie (BSC) ab. Diese wird an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst und hat eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel (1). Die internationalen Leitlinien, gemäß derer Therapieoptionen kombiniert werden können und sollten, sind weitgehend einheitlich; konkrete empfohlene Stufentherapieschemata gibt es jedoch nicht und die Therapie der einzelnen Patienten wird angesichts des hochkomplexen Krankheitsbildes individuell bestimmt (2-5).

Als zVT für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Behandlung von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF und einer homozygoten *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen wird BST herangezogen. Dies entspricht dem Wortlaut der Festlegung der zVT durch den G-BA aus der Beratung bezüglich Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren im Anwendungsgebiet (6, 7). Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen hat der G-BA die Bezeichnung BSC für die zVT verwendet (8). Der G-BA erklärt in den Tragenden Gründen zum Beschluss, es handele sich „um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die *F508del*-

*Mutation im CFTR-Gen sind, bestimmten zVT, bestmögliche symptomatische Therapie (BST)‘. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen“ (8). Im Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf im Anwendungsgebiet Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen wurde ebenfalls der Begriff „BSC“ verwendet (9). Aus diesem Grund wird die zVT im vorliegenden Modul 4A und im gesamten Nutzendossier dieses Anwendungsgebietes als BSC bezeichnet.*

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Ersteinreichung der Nutzenbewertung bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, fand kein Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt. Die gewählte zVT BSC wurde im Rahmen früherer Beschlussfassungen vom G-BA anerkannt (8, 9).

Lumacaftor/Ivacaftor wird auch im Rahmen der hier vorliegenden Indikation für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren zusätzlich zu BSC gegeben. Damit ist auch in dieser erweiterten Patientenpopulation BSC sowohl Basistherapie als auch zVT.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen, einarmigen Studie VX16-809-122 erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Morbidität:

- absolute Veränderung der Wachstumsparameter zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
 - absolute Veränderung des BMI z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
 - absolute Veränderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score
- absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung der Lipase im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)

- absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)
- pulmonale Exazerbationen über 24 Wochen
 - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung (bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis) auftraten
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis
 - unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis
 - erhöhte Transaminasewerte
 - respiratorische Symptome
 - respiratorische Ereignisse

Studientypen

Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Modul 4A sind die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen (Part A und Part B), multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie VX16-809-122. Die Behandlungsdauer von Part A belief sich auf 15 Tage und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant; diese wird daher im

Folgenden nicht weiter dargestellt. Dargestellt werden die Ergebnisse von Part B der Studie VX16-809-122; die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen.

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 Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren wird nach Studien gesucht, die die Kriterien erfüllen, die in der nachfolgenden Tabelle definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabelle erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	E1	Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die nicht homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind oder Patienten mit CF mit homozygoter <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen, die <1 Jahr oder ≥ 2 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Lumacaftor 75 mg/Ivacaftor 94 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg (Granulat) alle 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung oder Darreichungsform	A2
Vergleichstherapie	BSC	E3	Andere Vergleichstherapien	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Nicht randomisierte Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Kürzer als 24 Wochen	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikationstyp	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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d. h. der Population der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels. Diese umfasst die Behandlung der CF bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Demnach ist die orale Einnahme von Lumacaftor/Ivacaftor 75 mg/94 mg für Kleinkinder mit einem Körpergewicht von 7 bis <9 kg, 100 mg/125 mg für Kleinkinder von 9 bis <14 kg Körpergewicht und 150 mg/188 mg für Kleinkinder mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg jeweils im Abstand von 12 Stunden (q12h) vorgesehen.

Vergleichstherapie

Für die Behandlung der CF bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, stehen aktuell außer Lumacaftor/Ivacaftor ausschließlich Therapieansätze zur Symptomlinderung zur Verfügung (BSC). In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten Studie wurden diese bestehenden Therapien zusätzlich zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor weitergeführt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten führten auch während der Studie ihre individuellen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten fort und erhielten somit BSC (65). Zudem konnten diese Behandlungen im Verlauf der Studie individuell nach aktuellen Bedürfnissen der Patienten weiter angepasst werden. Es wird daher generell nach allen Vergleichsinterventionen gesucht.

Endpunkte

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

Studientyp

Es wird nach RCT gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht auch den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde zur Zulassung neuer Arzneimittel bei CF (66).

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

Suche nach nicht randomisierten Studien

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

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	E1	Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die nicht homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind oder Patienten mit CF mit homozygoter <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen, die <1 Jahr oder ≥ 2 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Lumacaftor 75 mg/Ivacaftor 94 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg (Granulat) alle 12 Stunden bzw. Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg (Granulat) alle 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung oder Darreichungsform	A2
Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Keine Einschränkung auf RCT	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Beobachtungsstudien, Phase-I-Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Kürzer als 24 Wochen	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse	A7

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
			liegen noch nicht vor	
Publikationstyp	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.</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 – wird 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 Lumacaftor/Ivacaftor, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach weiterer Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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 Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

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 weiterer Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Im Suchportal der EMA (Clinical Data) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

Charakteristika der Studienpopulation

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

- Geschlecht
- Alter zu Baseline
- Altersgruppe zu Baseline
- Dosierungsgruppe bei Studienbeginn
- Körpergewicht
- Körpergewicht z-Score
- Körpergröße

- Körpergröße z-Score
- BMI
- BMI z-Score
- Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße z-Score
- Abstammung
- Ethnie
- Schweißchlorid-Konzentration
- Fäkale Elastase-1
- Fäkales Calprotectin
- Immunreaktives Trypsinogen im Serum
- Lipase im Serum
- Pankreatische Amylase im Serum

Ergänzend werden Begleittherapien (Antibiotikatherapie, Physiotherapie, inhalative Medikation und CF-bezogene Medikation) sowie die Beobachtungsdauern pro Endpunkt dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse bzgl. der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen. Endpunkte zu der Nutzendimension Lebensqualität werden in der zugrundeliegenden Studie nicht explizit erhoben. Die Anzahl an Todesfällen wird im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit/Verträglichkeit erhoben (siehe Abschnitt 4.3.2.3) und wird als separater Endpunkt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.9) dargestellt.

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

Morbidität

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)

Bei Kindern mit CF stellen das Körpergewicht und die Körpergröße sowie das Verhältnis der beiden Größen zueinander wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Die Untersuchung entsprechender physiologischer Parameter in pädiatrischen CF-Studien wird auch in den aktuellen Richtlinien der EMA empfohlen (66). Die Betrachtung der z-Scores, die in Bezug auf das Alter und Geschlecht der Kinder standardisiert wurden, ermöglicht dabei eine objektive Einschätzung, inwieweit ihr normales Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen sein Messwert vom Mittelwert bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (67).

Auch der z-Score des BMI ist von relevanter Bedeutung für den Patienten. Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert. Die Untersuchung des BMI folgt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA (66). Der BMI z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen sein BMI-Messwert vom mittleren BMI-Wert der Referenzpopulation abweicht. Die 15. BMI-Perzentile gilt bei Kindern mit CF als Grenzwert für Unterernährung, die einer Ernährungsintervention bedarf (was ungefähr einem z-Score von -1 entspricht) (68). Gemäß Empfehlungen der S3-Leitlinie für Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren sollte hinsichtlich des Ernährungszustandes das Längen-Soll-Gewicht das 50. Perzentil nicht unterschreiten (4).

Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (69). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_{1\%}$) und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das $FEV_{1\%}$, welches für Kleinkinder nur schwierig messbar ist (69). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (70).

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

Diese sind geschlechts- und altersadjustiert und werden für Kinder und Jugendliche gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des National Center for Health Statistics berechnet.

Die Messung des Körpergewichtes und der Körpergröße erfolgte zu jeder Studienvisite.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der z-Scores des BMI, des Körpergewichtes bzw. der Körpergröße sowie des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Woche 24. Des Weiteren wird berichtet, wie sich die zweiwöchige Auswaschphase von Woche 24 bis Woche 26 auf die mittlere Veränderung auswirkt.

Die Patientenrelevanz der z-Scores für das Körpergewicht und die Körpergröße sowie das Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße begründet sich dadurch, dass die beiden Parameter Körpergewicht und Körpergröße sowie deren Verhältnis zueinander (bzw. deren zugehörigen z-Scores) wichtige Kenngrößen für den Entwicklungszustand bzw. für potenzielle Entwicklungsstörungen sind. Der G-BA hat bei Säuglingen mit CF im Alter von 6-11 Monaten den z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße bereits als patientenrelevanten Morbiditätsparameter eingeschätzt, da Entwicklungsstörungen und eine gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der CF gehören (71). Auch bei Kleinkindern im Alter von 12 bis <24 Monaten (72) und bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren

(12) wurde der z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße als patientenrelevanter Morbiditätsparameter anerkannt. Klinische Experten konstatierten im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten, „*dass die Gewichts- und Längenentwicklung, das Gedeihen im ersten Lebensjahr der Hauptfaktor ist, der letztendlich Lebenserwartung, Lebensqualität und Lungenfunktion später bestimmt*“ (73). Auch der BMI bzw. der BMI z-Score wurde in früheren G-BA-Beschlüssen als wichtiger, patienten- und bewertungsrelevanter Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet und diese Einschätzung für die Kombinationsbehandlung Lumacaftor/Ivacaftor ab 2 Jahren bestätigt (8, 10, 11, 74-76).

*Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 und zu Woche 26
(nach zweiwöchiger Auswaschphase)*

Die Messung der Chlorid-Konzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der *CFTR*-Aktivität in vivo und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Rückresorption von Chlorid über *CFTR*-Proteinkanäle im Schweißdrüsengang hypoton, d. h. der Schweiß hat eine geringe Chlorid-Konzentration. Aufgrund der verminderten *CFTR*-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend rückresorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (77). Eine Chlorid-Konzentration im Schweiß von 60 mmol/L oder höher wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/L als normal betrachtet werden (3). Neben der bedeutenden diagnostischen Relevanz hat die Chlorid-Konzentration im Schweiß auch durch einen möglichen hohen Salzverlust bei CF-Patienten insbesondere im Sommer therapeutische Relevanz. Besonders bei Säuglingen in der Gedeihphase wird eine individuell angepasste, tägliche Kochsalzgabe mit der Nahrung empfohlen (4). Anhand dieses Parameters wird daher das Ausmaß des Effekts von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des *CFTR*-Proteins beurteilt. Dabei ist es wichtig zu betonen, dass sowohl die pathognomonische Erhöhung der Chlorid-Konzentration im Schweiß, als auch das Ansprechen des Parameters auf *CFTR*-Modulatoren wie Lumacaftor/Ivacaftor altersunabhängig sind; Patienten mit homozygoter *F508del* Mutation haben eine deutlich erhöhte Schweißchlorid-Konzentration beim Neugeborenen-Screening, wie auch als Erwachsene. Durch die Progression der Erkrankung wird der Parameter kaum beeinflusst. Rapide und nachhaltige Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß konnten mit allen verfügbaren *CFTR*-Modulatoren über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch in anderen Indikationen ein allgemein anerkannter diagnostischer Marker als Surrogatparameter für die Wirksamkeit einer Therapie vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA anerkannt wird. Als Beispiel ist hier die Indikation chronische Hepatitis C zu nennen, in der erstmals 2011 der Endpunkt „dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)“ als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde, obwohl diese Einschätzung nur auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht und keine formale Validierung erfolgte (78). Die Validität dieses Surrogatendpunktes sowie dessen Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens

wurde kürzlich in den Nutzenbewertungen von Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir vom IQWiG sowie G-BA erneut bestätigt (79-82). Das IQWiG sowie der G-BA argumentieren dazu, dass die nahezu 100%-ige Ansprechrate, die die Patienten unter einer Therapie mit Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir in der bewertungsrelevanten einarmigen Studie jeweils erreichten, unter beobachtendem Abwarten unwahrscheinlich ist und dass somit auch ohne Vorliegen einer direkt vergleichenden Studie für das SVR ein Vorteil für die jeweiligen Therapien ableitbar sei. Der G-BA hält das SVR sogar für grundsätzlich patientenrelevant.

In der Indikation CF zeigt das Schweißchlorid als anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (83), im Rahmen der Diagnose die Erkrankung direkt an. Die Analyse von Daten eines Patientenregisters konnte ebenso eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen Schweißchlorid und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotyp zeigen (84). Unter BSC ist eine Verbesserung des Schweißchlorids nicht zu erwarten, die Therapie mit *CFTR*-Modulatoren dagegen bewirkt kausal eine Verbesserung hin zum diagnostischen Grenzbereich, teilweise bis deutlich unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes für die pathologische Chlorid-Konzentration (dieser Schwellenwert beträgt 60 mmol/L).

Der Biomarker Schweißchlorid wurde – nach der sukzessiven Evidenzgenerierung über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg – zuvor auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H- oder einer Gating-Mutation von der EMA für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen. Die EMA sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von *CFTR*-Modulatoren (85). Die Bedeutung der Schweißchlorid-Bestimmung als Endpunkt bei sehr jungen Patienten wurde auch in den Anhörungen der ersten Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor (2 bis 5 Jahre) sowie Ivacaftor (1 bis 2 Jahre) von ärztlichen Fachvertretern betont (21, 86).

Vor kurzem konnte zudem gezeigt werden, dass eine Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration, wie sie durch eine Behandlung mit *CFTR*-Modulatoren erreicht werden kann, mit verbesserten klinischen Effekten assoziiert ist. Eine größere Reduktion in der Schweißchlorid-Konzentration war mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert. Die klinischen Effekte z. B. bei der Lungenfunktion und den pulmonalen Exazerbationen waren bei den Patienten am stärksten verbessert, die einen Schweißchlorid-Wert von <60 mmol/L erreichten (87).

Auch der G-BA hat in früheren Verfahren – insbesondere auch bei Säuglingen und Kleinkindern – den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt. Der G-BA führt aus, dass die Schweißchlorid-Werte „die Funktionalität des *CFTR*-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln“ (12, 71, 72, 88-91). Die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration wird daher als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich der Morbidität eingestuft.

Zu Studienbeginn, zu Woche 4, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

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

Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)

Die FE-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt. Der Laborwert ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über den Status der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit CF; dies ist wiederum wichtig für die Prognose und die Behandlung von CF-Patienten (20). Hierbei zeigen Werte von $<200 \mu\text{g/g}$ eine Pankreasinsuffizienz und Werte von $<50 \mu\text{g/g}$ bei Patienten mit CF eine schwere Pankreasinsuffizienz an; Werte $>200 \mu\text{g/g}$ gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin (20, 92). Für die FE-1 gilt, je niedriger der Wert desto ausgeprägter die Einschränkung. Verbesserungen der FE-1 zeigen daher eine potenzielle Verbesserung der Pankreasfunktion, welche sich wiederum unterstützend auf den ernährungsphysiologischen Status auswirkt. In der Anhörung zur ersten Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor (2 bis 5 Jahre) haben ärztliche Fachvertreter besonders betont, dass durch die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erstmalig eine Verbesserung der Pankreasfunktion, nachgewiesen durch die Erhöhung der FE-1, erreicht wurde, die unter BSC niemals gezeigt werden konnte. Dies sei ein Durchbruch in der Therapie und besonders dann erfolgversprechend, wenn so frühzeitig wie möglich mit der Behandlung begonnen werden kann (21). Aufgrund des progressiven Charakters der CF und der frühzeitig beginnenden Zerstörung von Pankreasgewebe, welches nicht wieder hergestellt werden kann, wenn es vollständig vernarbt ist, ist ein möglichst frühzeitiger Einsatz einer kausalen Therapie gerade für die Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Pankreasfunktion. Zu Studienbeginn sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte eine Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung der FE-1. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.

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

Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)

IRT ist ein Marker für Pankreasgewebssstress. Bei der CF steigt IRT bereits in utero an und ist bei Geburt schon deutlich erhöht. Grund des IRT-Anstiegs sind Gewebsschäden durch Obstruktion der Pankreasgänge und daraus resultierender Entzündung und Autodigestion des Pankreasgewebes. Dadurch wird Trypsinogen (ein Verdauungsenzym) in die Blutbahn ausgeschwemmt. Somit ist IRT ein direkter Marker des Pankreasgewebssstress. Da dies bereits intrauterin passiert, ist der IRT ein wesentlicher Bestandteil des Neugeborenen-Screenings auf CF – Werte oberhalb des 99. Perzentils aller Messungen des Referenzlabors gelten als starker Hinweis auf das Vorliegen einer CF. Reduktionen des IRT im frühen Kindesalter zeigen daher eine Verbesserung (Reduktion) des Gewebssstress in der Bauchspeicheldrüse an. Eine dauerhafte Reduktion des Gewebssstress kann als Abbremsen der progressionsbedingten Destruktion des Pankreas gesehen werden; wenn diese Progression frühzeitig abgebremsst wird, kann eine funktionale Erholung des Pankreas zumindest bei einigen Patienten erwartet werden.

Zu Studienbeginn sowie in Woche 4, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte die Erhebung von Blutproben zur Bestimmung des IRT. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.

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

Absolute Veränderung der Lipase im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)

Lipase im Serum gilt als sensitiver Diagnosemarker zur Identifizierung von Gewebssstress und Entzündungen des Pankreas (23). Dabei deuten erhöhte Messwerte auf eine Entzündung des Pankreas hin.

Zu Studienbeginn sowie in Woche 4, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte die Erhebung der Lipase als Marker für Entzündungen des Pankreas.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Lipase-Werte im Serum zu Woche 24. Des Weiteren wird berichtet, wie sich die zweiwöchige Auswaschphase von Woche 24 bis Woche 26 auf die mittlere Veränderung auswirkt.

Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)

Pankreatische Amylase im Serum gilt als sensitiver Diagnosemarker zur Identifizierung von Gewebssstress und Entzündungen des Pankreas (23). Dabei deuten erhöhte Messwerte auf eine Entzündung des Pankreas hin.

Zu Studienbeginn sowie in Woche 4, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte die Erhebung der pankreatischen Amylase im Serum als Marker für Entzündungen des Pankreas.

Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin (FC) zu Woche 24 und zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase)

Zähflüssiger Mukus, gestörter pH, bakterielle Fehlbesiedelung und Entzündungsprozesse beeinträchtigen die Darmfunktion bei Patienten mit CF (93). Vor allem intestinale Entzündungsprozesse haben deutliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und auch Gesundheit und – aufgrund einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Kolorektalkarzinomen – Lebenserwartung von CF-Patienten (94, 95). FC ist ein zuverlässiger und einfach zu bestimmender Marker zum Nachweis von Darmentzündungen (24, 25). Der obere Normalwert bei gesunden Kindern und Erwachsenen liegt im Stuhl bei 50 mg/kg (96). Werte oberhalb des Normalwerts werden als pathologisch gewertet. Die von Talebi et al. im Jahre 2021 durchgeführte Meta-Analyse, in der der Zusammenhang zwischen FC und dem Schweregrad von CF untersucht wurde, waren die FC-Spiegel signifikant mit einer Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert (24). Zudem waren bei CF-Patienten Veränderungen des FC-Spiegel mit pulmonalen Exazerbationen assoziiert (97). Dies könnte dazu führen, dass FC in Zukunft verstärkt für die Diagnose zur Feststellung der Notwendigkeit einer Antibiose bei einer pulmonalen Exazerbation verwendet wird. Kürzlich konnte der Zusammenhang zwischen einer rektalen Entzündung und erhöhten Werten des FC auch bei Kindern mit CF gezeigt werden, welche oftmals eine Pankreasinsuffizienz aufwiesen (98). Außerdem zeigten die in dieser Studie von Roda et al. (2022) untersuchten *F508del* homozygoten Patienten, signifikant höhere FC-Werte als *F508del* heterozygote Patienten, was noch einmal die höhere Krankheitslast dieser Patienten verdeutlicht.

Zu Studienbeginn sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte eine Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung des FC. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.

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

Pulmonale Exazerbationen über 24 Wochen

Bei pulmonalen Exazerbationen bei Patienten mit CF handelt es sich um neu auftretende oder Verschlechterungen von Beschwerden und Symptomen, die häufig aggressive Behandlungsmaßnahmen notwendig machen (inkl. i.v. Antibiotikagabe und/oder Krankenhausaufenthalte).

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Tod (99-102). Bereits im Alter von 0 bis <2 Jahren sind bei CF-Patienten pulmonale Exazerbationen möglich (103), außerdem steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren

Exazerbation (100, 104). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (105). Die Häufigkeit dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden (99). Um die Lungenfunktion zu erhalten und irreversible Schäden zu vermeiden, ist somit ein möglichst früher Therapiebeginn essenziell. Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wurde vom G-BA in früheren Verfahren als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird (10, 74, 75). Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten ab 12 Jahren (10), Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren (11) und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (12)) wurden pulmonale Exazerbationen vom G-BA als patientenrelevant anerkannt. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer früheren G-BA-Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (70).

Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert:

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

Liste A

- Blutsauerstoffsättigung <90% in geschlossenen Räumen oder $\geq 5\%$ Abfall gegenüber Baseline
- Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild
- Hämoptyse (mehr als Schlieren bei mehr als einem Vorkommen in der letzten Woche)

Liste B

- Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)
- Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)
- Gewichtsverlust um $\geq 5\%$ vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate
- Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)
- Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage)
- Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)

Das Auftreten pulmonaler Exazerbationen wurde kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf dokumentiert.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt durch die Anzahl der Patienten, bei denen bis Woche 24 mindestens eine pulmonale Exazerbation aufgetreten ist, sowie die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen pro Patientenzahl. Zudem ist die Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24 dargestellt sowie die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenzahl.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis

Der Anteil an Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte, wird in der Studie VX16-809-122 dargestellt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung (bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis) auftraten
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis
 - unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis
 - erhöhte Transaminasewerte
 - respiratorische Symptome
 - respiratorische Ereignisse

Es werden alle Ereignisse ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet und analysiert. Zusätzlich zu den allgemeinen UE werden schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (Grad 3

bzw. 4) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, als Gesamtrate sowie getrennt nach SOC bzw. PT betrachtet.

Die Darstellung dieser Ereignisse auf SOC- bzw. PT-Ebene dient dazu, einen vergleichenden Überblick über das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lumacaftor/Ivacaftor zu ermöglichen. In die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse nicht direkt einbezogen.

UE wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 24.1, nach SOC und PT kodiert.

SUE sind allgemein definiert als UE, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

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

Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.

Dargestellte Effektschätzer

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX16-809-122 dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt sowie ggf. die Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahre. Kontinuierliche Endpunkte werden sowohl anhand der (deskriptiven) mittleren Änderungen (inklusive SD) zwischen Studienbeginn und Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) berichtet.

Für kontinuierliche Endpunkte wird zusätzlich der grafische Verlauf während der Studiendauer dargestellt. Für die Endpunkte absolute Veränderung der FE-1, absolute Veränderung des IRT im Serum, absolute Veränderung der Lipase im Serum, absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum und absolute Veränderung des FC werden zusätzlich die patientenindividuellen zeitlichen Verläufe anhand von Spaghetti-Plots dargestellt.

Die eingeschlossene Studie VX16-809-122 besteht aus zwei Teilen (Teil A und Teil B). Teil A ist mit einer Behandlungsdauer von 15 Tagen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt. Die Studie VX16-809-122 (Teil B) beinhaltet drei unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die unterschiedlichen Dosierungen resultieren aus den Vorgaben

der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Auswertung wird für alle drei Dosierungen gemeinsam dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden 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 wurden 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

⁷ 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.

Für die zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie VX16-809-122 waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant, und im Studienbericht sind entsprechend keine dargestellt.

Wegen der geringen Patientenzahl in dieser pädiatrischen Zielpopulation wurden keine zusätzlichen Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Es wurden 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 4-5: 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
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 24.04.2023.

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 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

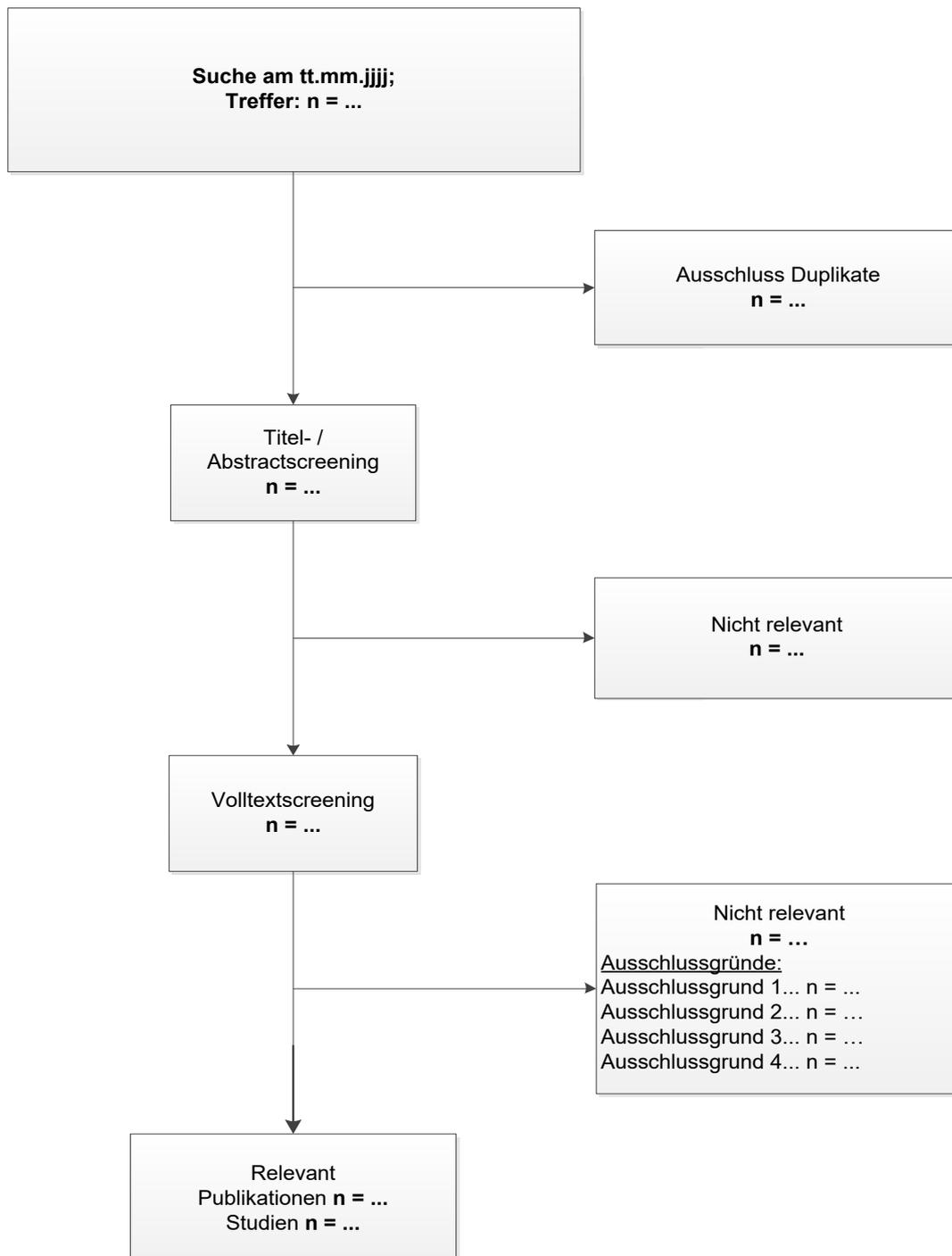


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

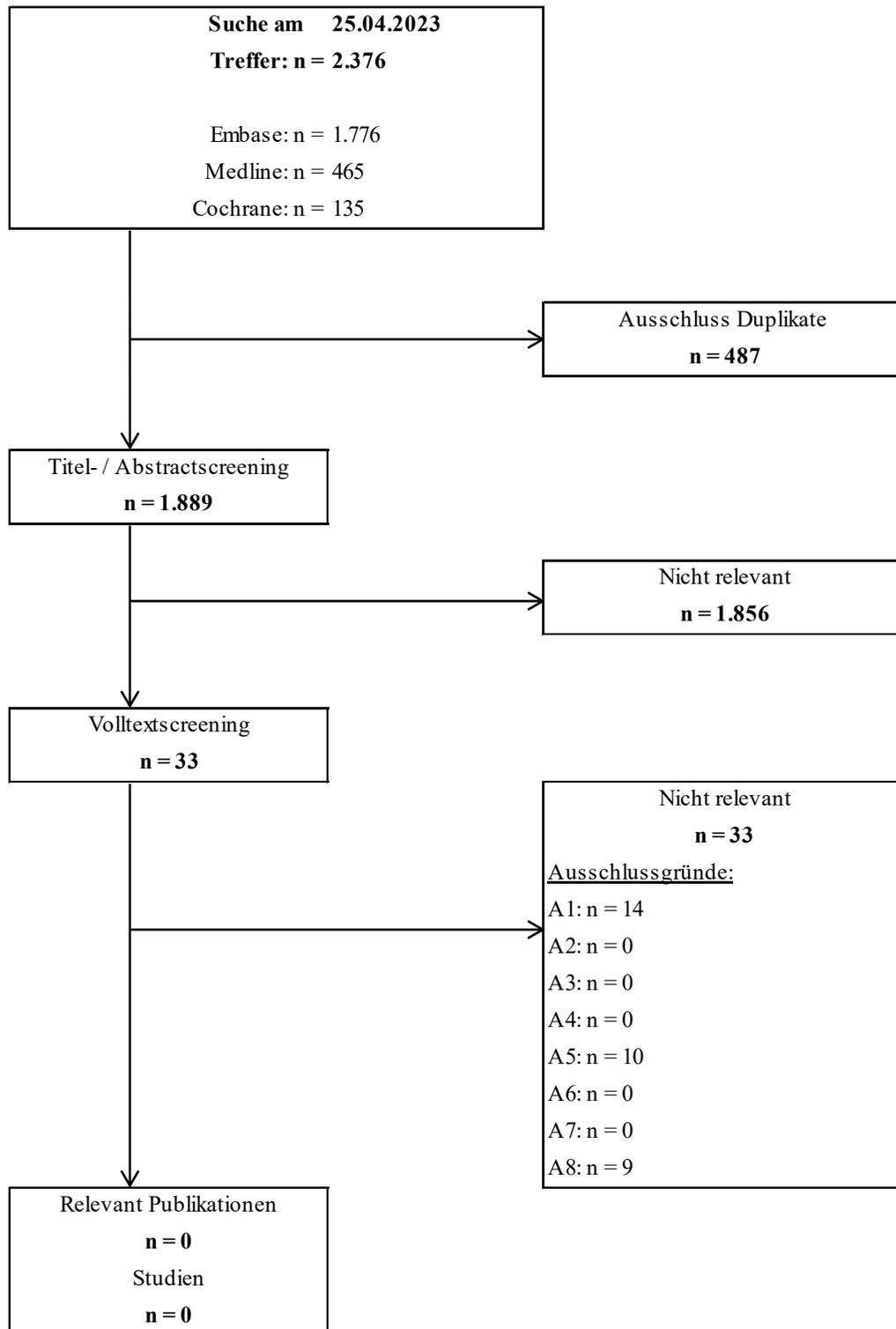


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 25.04.2023 statt und erzielte insgesamt 2.376 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=487) wurden Titel und Abstract der

verbleibenden 1.889 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Es konnte keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert werden. Aus diesem Grund erfolgte eine zusätzliche Selektion, in der nicht randomisierte Studien berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Angaben in der Tabelle 4-7 haben den Stand vom 20.04.2023. In der Studienregistersuche konnte unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) keine RCT identifiziert werden, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Aus diesem Grund erfolgte eine zusätzliche Selektion, in der nicht randomisierte Studien berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.3).

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 4-5) 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 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Angaben in der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 20.04.2023. Da keine RCT identifiziert werden konnte (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers [pU], bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche), die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist, wurde die Suche auf der Internetseite des G-BA für diesen Abschnitt nicht durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

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

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

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-14: 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 Verlaufs-

beobachtungen 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-15: 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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-17: 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten 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

¹⁶ unbesetzt

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 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 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 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur

Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

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).

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT 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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT 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 4-22: 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT 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 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT 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 auf Basis einer RCT 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 auf Basis einer RCT 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 auf Basis einer RCT 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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

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

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

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1., 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4.3.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-29: 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
VX16-809-122	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Lumacaftor/Ivacaftor
VX19-809-124	nein	ja	laufend	96 Wochen	Lumacaftor/Ivacaftor

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 24.04.2023.

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 4-30: 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
VX19-809-124	Die Studie VX19-809-124 ist die Verlängerungsstudie zur Studie VX16-809-122. Der Status der Studie ist laufend. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Der Abschluss der Studie ist für Q1/2024 vorgesehen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

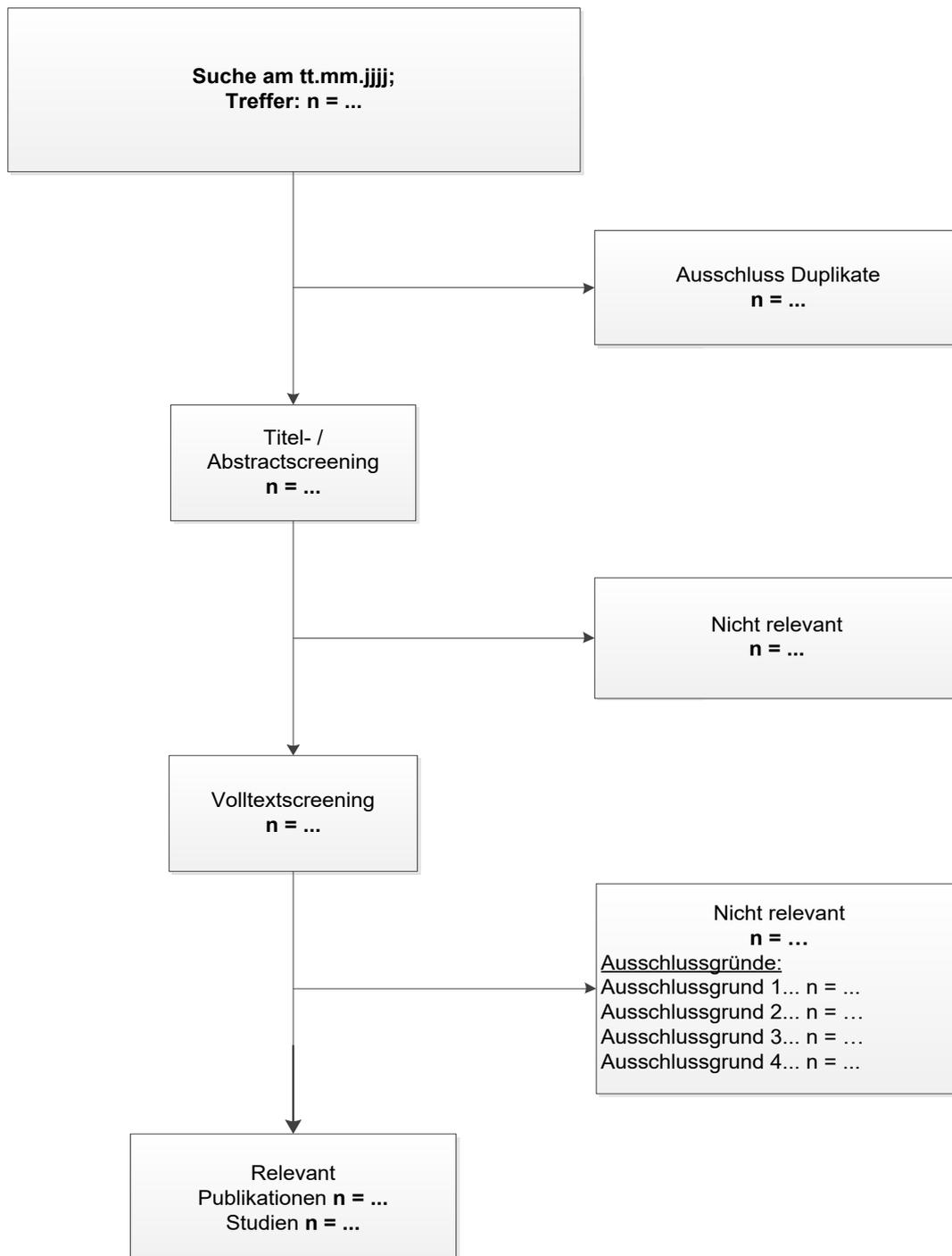


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

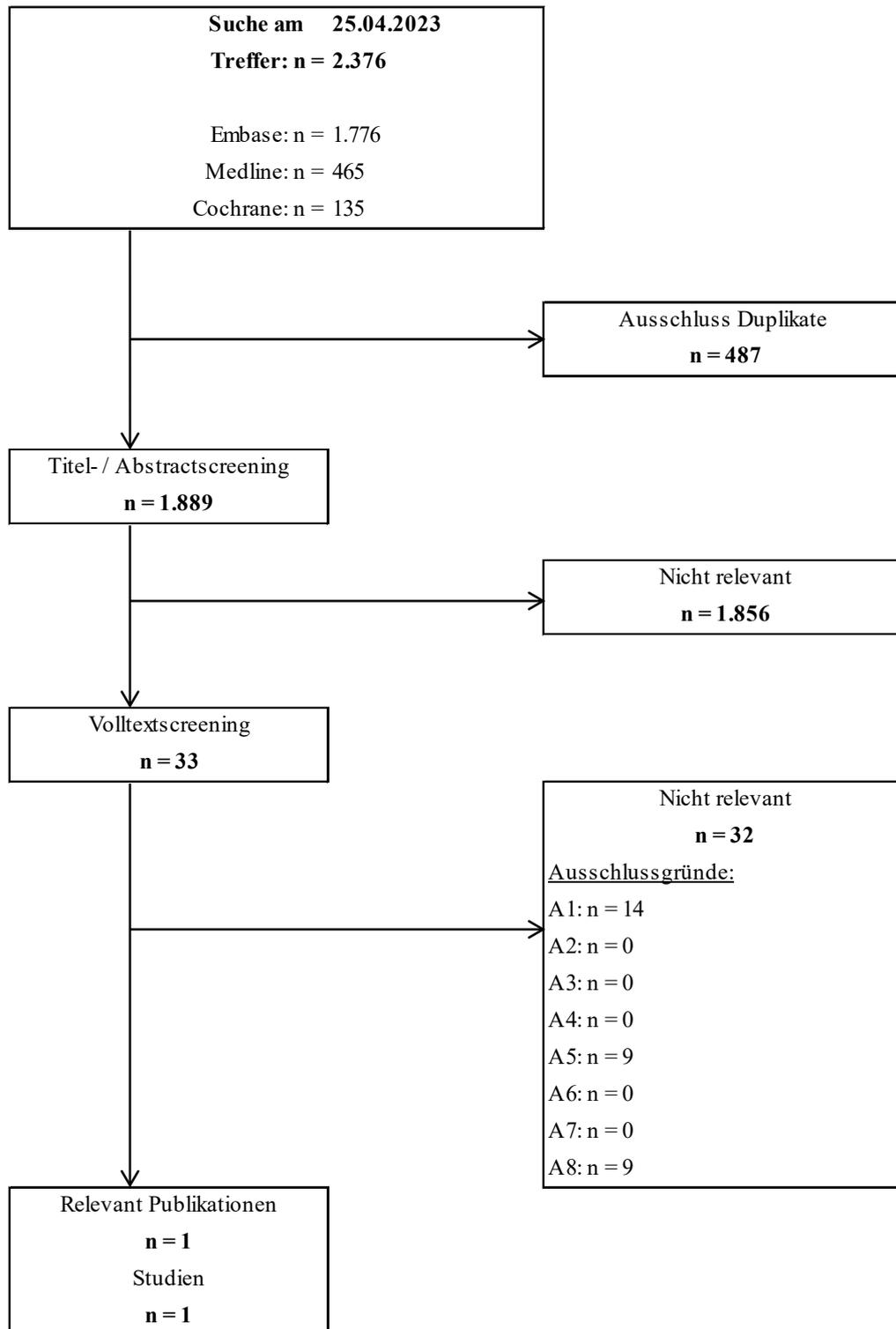


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 25.04.2023 statt und erzielte insgesamt 2.376 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=487) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 1.889 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Es konnte eine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert werden (34).

4.3.2.3.1.3 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 4-31) 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 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VX16-809-122	ClinicalTrials.gov: NCT03601637 (106) EU-CTR: 2017-004794-13 (107) WHO-ICTRP: NCT03601637 (108)	ja	ja	abgeschlossen
VX19-809-124	ClinicalTrials.gov: NCT04235140 (109) WHO-ICTRP: NCT04235140 (110)	ja	nein	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.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Die Angaben in der Tabelle 4-31 haben den Stand vom 20.04.2023. In der Studienregistersuche konnten unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) die Studien VX16-809-122 und VX19-809-124 identifiziert werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie VX16-809-122 eingeschlossen. Die Studie VX19-809-124 ist die Verlängerungsstudie zur Studie VX16-809-122. Der Status der Studie ist laufend. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Der Abschluss der Studie ist für Q1/2024 vorgesehen.

4.3.2.3.1.4 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 4-32) 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 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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.

Die Angaben in der Tabelle 4-32 haben den Stand vom 20.04.2023. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der Liste der Studien des pU, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine relevanten Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zur Studie VX16-809-122 bzw. zur Studie VX19-809-124 identifiziert werden.

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 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VX16-809-122	ja	ja	nein	ja (13)	ja (106-108)	ja (34)
<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> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX16-809-122	Einarmige, offene Phase-III-Studie, 2-teilige Studien-durchführung (Teil A und B)	Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind	<p>Teil A^a: Kohorte 1 (18-<24 Monate): Lumacaftor/Ivacaftor (n=7)</p> <p>Kohorte 2 (12-<18 Monate): Lumacaftor/Ivacaftor (n=7)</p> <p>Teil B: Lumacaftor/Ivacaftor (n=47)</p>	<p>Teil A^a: Screening: 28 Tage Behandlung: 15 Tage Safety-Follow-Up: 10 Tage</p> <p>Teil B: Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 14 Tage Anschließend Extensionsstudie</p> <p>Datenschnitt: Finale Analyse zu Woche 24</p>	23 Zentren in USA und Kanada 09/2018-10/2021	<p>Teil A^a: PK, unerwünschte Ereignisse</p> <p>Teil B: Wachstumsparameter (BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße z-Score), Schweißchlorid-Konzentration, fäkale Elastase-1, immunreaktives Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum, pankreatische Amylase im Serum, fäkales Calprotectin, pulmonale Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierung, Todesfälle, unerwünschte Ereignisse</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Teil A ist aufgrund der kurzen Behandlungsdauer für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)</p>						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	LUM/IVA	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX16-809-122	<p>Teil B:</p> <p>Körpergewicht 7-<9 kg: Lumacaftor 75 mg/Ivacaftor 94 mg Granulat alle 12 Stunden, täglich.</p> <p>Körpergewicht 9-<14 kg: Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg Granulat alle 12 Stunden, täglich.</p> <p>Körpergewicht ≥14 kg: Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg Granulat alle 12 Stunden, täglich.</p>	Behandlungsdauer 24 Wochen unter Beibehaltung der stabilen CF- Vortherapie Safety-Follow-Up: 14 Tage
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46
Geschlecht, n (%)	
männlich	22 (47,8)
weiblich	24 (52,2)
Alter zur Baseline ^a [Monate]	
MW±SD	18,1±3,5
Median [Spanne]	18,5 [12; 23]
Altersgruppe zur Baseline ^a , n (%)	
≥12-<18 Monate	21 (45,7)
≥18-<24 Monate	25 (54,3)
Dosierungsgruppe bei Studienbeginn ^b	
Lumacaftor 75 mg/Ivacaftor 94 mg	1 (2,2)
Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg	44 (95,7)
Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg	1 (2,2)
Körpergewicht [kg]	
MW±SD	11,3±1,3
Median [Spanne]	11,4 [8,6; 15,2]

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46
Körpergewicht z-Score MW±SD Median [Spanne]	0,46±0,79 0,51 [-0,85; 3,01]
Körpergröße [cm] MW±SD Median [Spanne]	81,1±4,1 81,2 [71,2; 89,0]
Körpergröße z-Score MW±SD Median [Spanne]	-0,25±0,97 -0,19 [-2,95; 1,55]
BMI [kg/m ²] MW±SD Median [Spanne]	17,17±1,22 17,04 [14,78; 20,94]
BMI z-Score MW±SD Median [Spanne]	0,86±0,77 0,75 [-0,52; 3,07]
Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße z-Score MW±SD Median [Spanne]	0,79±0,77 0,68 [-0,57; 3,22]
Abstammung ^c , n (%)	
weiß	36 (78,3)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,2)
asiatisch	1 (2,2)
amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	3 (6,5)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner	1 (2,2)
gemäß den örtlichen Vorschriften nicht erhoben	7 (15,2)
andere	1 (2,2)
Ethnie, n (%)	
hispanisch/lateinamerikanisch	2 (4,3)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	37 (80,4)
gemäß den örtlichen Vorschriften nicht erhoben	7 (15,2)
Schweißchlorid-Konzentration ^d [mmol/L]	
N	35
MW±SD	104,2±7,7
Median [Spanne]	105,0 [87,0; 117,0]

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46
Fäkale Elastase-1 [mg/kg] N MW±SD Median [Spanne]	45 9,7±8,1 7,5 [7,5; 55,0]
Fäkales Calprotectin [mg/kg] N MW±SD Median [Spanne]	45 226,06±279,26 111,00 [2,5; 1.310,0]
Immunreaktives Trypsinogen im Serum [µg/L] N MW±SD Median [Spanne]	42 647,5±452,6 624,8 [26,1; 1.200,0]
Lipase im Serum [U/L] N MW±SD Median [Spanne]	46 71,26±81,05 39,50 [2,0; 318,0]
Pankreatische Amylase im Serum [U/L] N MW±SD Median [Spanne]	45 10,7±7,9 8,8 [3; 36]
<p>Die Prozentsätze werden im Verhältnis zur Anzahl der Patienten im Safety Set berechnet.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B.</p> <p>a: Das Alter zu Baseline ist definiert als das Alter zu Tag 1.</p> <p>b: Die Dosierungsgruppe bei Studienbeginn basierte auf dem Gewicht beim Screening.</p> <p>c: Wenn ein Patient mehrere Abstammungen angibt, wird der Patient unter jeder angegebenen Abstammung gezählt.</p> <p>d: Für die Schweißchlorid-Konzentration ist der Baselinewert der Durchschnitt der Werte bei Screening und der Messung vor der Behandlung an Tag 1. Der Schweißchlorid-Test an Tag 1 bei Patienten, die bei Screening eine gültige Schweißprobe abgeben konnten, ist nicht erforderlich. Wenn nur eine Messung vor der ersten Dosis verfügbar ist, gilt diese Messung als Baselinewert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.1.2b, Table 14.1.3b, Table 14.3.4.2b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)</p>	

Tabelle 4-37: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46 n (%)
Antibiotika	
Laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn	
keine Antibiotikatherapie	43 (93,5)
1 Antibiotikatherapie	3 (6,5)
≥2 Antibiotikatherapien	0
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0
Antibiotikatherapie während der Studie alle Patienten, N ^a	46
keine Antibiotikatherapie	19 (41,3)
1-3 Antibiotikatherapien	19 (41,3)
≥4 Antibiotikatherapien	8 (17,4)
keine i.v. Antibiotikatherapie	43 (93,5)
1 i.v. Antibiotikatherapie	1 (2,2)
≥2 i.v. Antibiotikatherapie	2 (4,3)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen, N ^a	43
keine Antibiotikatherapie	19 (44,2)
1-3 Antibiotikatherapien	17 (39,5)
≥4 Antibiotikatherapien	7 (16,3)
keine i.v. Antibiotikatherapie	40 (93,0)
1 i.v. Antibiotikatherapie	1 (2,3)
≥2 i.v. Antibiotikatherapie	2 (4,7)
<p>Antibiotikatherapie ist definiert als die Medikamente mit ATC-Code-Level-2-Bezeichnungen „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ und „Mittel gegen Mykobakterien“.</p> <p>Die in dieser Tabelle enthaltenen Antibiotika beziehen sich auf folgende Verabreichungswege: intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral, oder inhalativ.</p> <p>Intravenöse Antibiotikatherapie bezieht sich auf die Verabreichungswege intravenös und intravenöser Bolus.</p> <p>Die laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und (Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum ist fehlend). Die laufende Antibiotikatherapie während der Studie bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Ende des Behandlungszeitraums und (Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>a: N gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von diesem N berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 1.2.1 und Table 1.2.2 Zusatzanalysen Studie VX16-809-122 (111)</p>	

Tabelle 4-38: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46 n (%)
Physiotherapie	
Laufende Physiotherapie zu Studienbeginn, N ^a	46
keine Physiotherapie	5 (10,9)
1 Physiotherapie	40 (87,0)
≥2 Physiotherapien	1 (2,2)
Laufende Physiotherapie zu Woche 24, N ^a	45
keine Physiotherapie	4 (8,9)
1 Physiotherapie	40 (88,9)
≥2 Physiotherapien	1 (2,2)
Physiotherapie während der Studie alle Patienten, N ^b	46
keine Physiotherapie	4 (8,7)
1 Physiotherapie	39 (84,8)
≥2 Physiotherapien	3 (6,5)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Physiotherapie bekamen, N ^b	5
keine Physiotherapie	4 (80,0)
1 Physiotherapie	1 (20,0)
≥2 Physiotherapien	0
<p>Physiotherapien beziehen sich auf die nicht-pharmakologischen Behandlungen mit den bevorzugten Bezeichnungen „PEP-Therapie“, „Atemwegssekret-Clearance-Therapie“, „PEEP-Therapie“ oder „Physiotherapie Brust“.</p> <p>Die laufende Physiotherapie zu Studienbeginn ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der ersten Dosis liegt und (deren Enddatum ≥Datum der ersten Dosis ist oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>Die laufende Physiotherapie zu Woche 24 ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der Visite zu Woche 24 liegt und (deren Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 ist oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und (Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>a: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von diesem N berechnet.</p> <p>b: N gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von diesem N berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 1.3.1 und Table 1.3.2 Zusatzanalysen Studie VX16-809-122 (111)</p>	

Tabelle 4-39: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46 n (%)
Inhalative Medikation insgesamt	
Laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn, N ^a	46
keine inhalative Medikation	12 (26,1)
1 inhalative Medikation	7 (15,2)
≥2 inhalative Medikation	27 (58,7)
Laufende inhalative Medikation Woche 24, N ^a	45
keine inhalative Medikation	10 (22,2)
1 inhalative Medikation	9 (20,0)
≥2 inhalative Medikation	26 (57,8)
Inhalative Medikation während der Studie alle Patienten, N ^b	46
keine inhalative Medikation	9 (19,6)
1 inhalative Medikation	9 (19,6)
≥2 inhalative Medikation	28 (60,9)
Patienten, die zu Studienbeginn keine inhalative Medikation bekamen, N ^b	12
keine inhalative Medikation	9 (75,0)
1 inhalative Medikation	3 (25,0)
≥2 inhalative Medikation	0
Mukolytika	
Laufende Mukolytika zu Studienbeginn, N ^a	46
keine Mukolytika	20 (43,5)
1 Mukolytika	14 (30,4)
≥2 Mukolytika	12 (26,1)
Laufende Mukolytika Woche 24, N ^a	45
keine Mukolytika	18 (40,0)
1 Mukolytika	15 (33,3)
≥2 Mukolytika	12 (26,7)

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46 n (%)
Mukolytika während der Studie alle Patienten, N ^b	46
keine Mukolytika	17 (37,0)
1 Mukolytika	16 (34,8)
≥2 Mukolytika	13 (28,3)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Mukolytika bekamen, N ^b	20
keine Mukolytika	17 (85,0)
1 Mukolytika	3 (15,0)
≥2 Mukolytika	0
Bronchodilatoren	
Bronchodilatoren zu Studienbeginn, N ^a	46
keine Bronchodilatoren	12 (26,1)
1 Bronchodilatator	25 (54,3)
≥2 Bronchodilatoren	9 (19,6)
Bronchodilatoren Woche 24, N ^a	45
keine Bronchodilatoren	12 (26,7)
1 Bronchodilatator	25 (55,6)
≥2 Bronchodilatoren	8 (17,8)

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46 n (%)
Bronchodilatoren während der Studie alle Patienten, N ^b	46
keine Bronchodilatoren	11 (23,9)
1 Bronchodilatator	23 (50,0)
≥2 Bronchodilatoren	12 (26,1)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Bronchodilatoren bekamen, N ^b	12
keine Bronchodilatoren	11 (91,7)
1 Bronchodilatator	1 (8,3)
≥2 Bronchodilatoren	0
<p>Inhalative Medikation bezieht sich auf Mukolytika (definiert als ATC-Codes R05CB oder B05CB) und Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (definiert als ATC-Code R03xx). Außerdem muss der Verabreichungsweg „respiratorisch (inhalativ)“ sein.</p> <p>Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Studienbeginn bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und (Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Woche 24 bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und (Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>Inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und (Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>a: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von diesem N berechnet.</p> <p>b: N gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von diesem N berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 1.4.1, Table 1.4.2, Table 1.4.3, Table 1.4.4, Table 1.4.5 und Table 1.4.6 Zusatzanalysen Studie VX16-809-122 (111)</p>	

Tabelle 4-40: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46 n (%)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn, N ^a keine CF-bezogene Medikation 1 CF-bezogene Medikation 2 CF-bezogene Medikation 3 CF-bezogene Medikation 4 CF-bezogene Medikation ≥5 CF-bezogene Medikation	46 0 2 (4,3) 12 (26,1) 11 (23,9) 6 (13,0) 15 (32,6)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24, N ^a keine CF-bezogene Medikation 1 CF-bezogene Medikation 2 CF-bezogene Medikation 3 CF-bezogene Medikation 4 CF-bezogene Medikation ≥5 CF-bezogene Medikation	45 0 2 (4,4) 11 (24,4) 10 (22,2) 6 (13,3) 16 (35,6)
<p>CF-bezogene Medikation ist definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATC-Code-Level 2 „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“, „Allgemeine Diätetika“ • oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“; • der ATC-Code-Level 4 „Mukolytika“. <p>Außerdem muss der Verabreichungsweg für „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“ und „Mukolytika“ jeweils „respiratorisch (inhalativ)“ sein, für „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ muss der Verabreichungsweg „intramuskulär“, „intravenös“, „intravenöser Bolus“, „nasal“, „oral“ oder „respiratorisch (inhalativ)“ sein.</p> <p>Die laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn bezieht sich auf CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und (Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>Die laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24 bezieht sich auf die laufende CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und (Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum ist fehlend).</p> <p>a: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von diesem N berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 1.5.1 Zusatzanalysen Studie VX16-809-122 (111)</p>	

Tabelle 4-41: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX16-809-122 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46
Beobachtungsdauern in Wochen	
Gesamte Beobachtungsdauer	
N	46
MW±SD	25,89±1,85
Median [Spanne]	26,14 [14,29; 27,43]
BMI (kg/m ²)	
N	46
MW±SD	24,88±3,62
Median [Spanne]	26,14 [11,71; 27,43]
Gewicht (kg)	
N	46
MW±SD	24,88±3,62
Median [Spanne]	26,14 [11,71; 27,43]
Größe (cm)	
N	46
MW±SD	24,88±3,62
Median [Spanne]	26,14 [11,71; 27,43]
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/L)	
N	42
MW±SD	23,15±5,96
Median [Spanne]	26,14 [4,43; 27,43]
Fäkale Elastase-1 (mg/kg)	
N	46
MW±SD	22,84±6,18
Median [Spanne]	26,14 [7,14; 27,43]
Fäkales Calprotectin (mg/kg)	
N	46
MW±SD	22,58±6,37
Median [Spanne]	26,14 [7,14; 27,43]
Immunreaktives Trypsin und Trypsinogenlevel im Serum (µg/L)	
N	46
MW±SD	23,71±4,97
Median [Spanne]	26,07 [11,43; 27,43]

Studie VX16-809-122 (Teil B)	LUM/IVA N=46
Pulmonale Exazerbation	
N	46
MW±SD	24,24±1,91
Median [Spanne]	24,29 [12,57; 26,71]
Sicherheit/Verträglichkeit	
N	46
MW±SD	25,59±2,32
Median [Spanne]	26,00 [10,57; 26,86]
Die Beobachtungsdauer (in Wochen) ist definiert als (Datum der letzten Beobachtung – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B + 1) / 7 Für den Endpunkt Schweißchlorid-Konzentration wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der auswertbaren Ergebnisse abgeleitet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.1.1 Zusatzanalysen Studie VX16-809-122 (111)	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Studie VX16-809-122

Die Studie VX16-809-122 ist eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische, offene Phase-III-Studie. Teil B der Studie VX16-809-122 untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor über eine Behandlungsdauer von 24 Wochen bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind. Teil A untersucht die Sicherheit und Pharmakokinetik von Lumacaftor/Ivacaftor über eine Behandlungsdauer von 15 Tagen bei derselben Population. Teil A ist aufgrund der kurzen Behandlungsdauer für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher in diesem Nutzendossier nicht dargestellt.

Studienpopulation und Zielpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX16-809-122 umfasst Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind. In der Studie wurden in Teil B 47 Kleinkinder an 23 Zentren in den USA und Kanada rekrutiert. Die Studienpopulation in Teil B entspricht der Zielpopulation für das Nutzendossier.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten aus Teil B der Studie VX16-809-122 sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Die Zielpopulation ist zu Baseline im Mittel 18,1 Monate alt. 45,7% der Patienten gehören der Altersgruppe von ≥ 12 -<18 Monate an, 54,3% der Patienten gehören der Altersgruppe von ≥ 18 -<24 Monate an. 52,2% der Patienten sind weiblich. Nahezu alle Patienten (95,7%) erhielten die Dosierung Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg. Jeweils ein

Patient erhielt die Dosierung Lumacaftor 75 mg/Ivacaftor 94 mg bzw. Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg. Der Großteil der Patienten (78,3%) ist weißer Abstammung.

Das mittlere Körpergewicht zu Baseline war 11,3 kg, der mittlere Körpergewicht z-Score lag bei 0,46. Die mittlere Körpergröße z-Score lag bei -0,25 und damit unterhalb des altersbezogenen Normwertes. Der mittlere BMI z-Score und der z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße lagen zu Studienbeginn im Normalbereich.

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag zu Baseline bei 104,2 mmol/L und lag damit deutlich über dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L für pathologische Chlorid-Konzentrationen im Schweiß in der Altersgruppe. Die mittlere FE-1 lag zu Studienbeginn bei 9,7 mg/kg und damit deutlich unter dem etablierten Schwellenwert von >200 mg/kg für Pankreassuffizienz. Alle Kleinkinder mit valider Messung zu Baseline wiesen eine Pankreasinsuffizienz auf. Das FC, ein Marker für die Darmentzündung, lag zu Baseline im Mittel bei 226,06 mg/kg. Das IRT im Serum lag zu Baseline im Mittel bei 647,5 µg/L.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Teil B der Studie VX16-809-122 erfolgte anhand der Full Analysis Set (FAS)-Population, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Teil B der Studie erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Teil B erhalten hat. In Teil B der dargestellten Studie VX16-809-122 entspricht die FAS-Population der Safety-Population.

Studien- und Therapieabbrüche

In Teil B der Studie VX16-809-122 wurden 47 Patienten eingeschlossen; einer der 47 Patienten erhielt keine Therapie. Von den 46 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, brach ein Patient die Therapie aufgrund eines UE frühzeitig ab. Insgesamt drei Patienten brachen die Studie frühzeitig ab (aufgrund eines UE, Rückzug der Einwilligungserklärung und aus anderen Gründen) (13).

Begleitbehandlungen

Angaben zu Begleitbehandlungen sind für Teil B der Studie VX16-809-122 in Tabelle 4-37 bis Tabelle 4-40 dargestellt. Alle Patienten erhielten zu Studienbeginn sowie am Ende von Teil B eine laufende CF-bezogene Medikation als Begleittherapie.

Zu Studienbeginn bestand bei ca. 6,5% der Patienten mindestens eine laufende Antibiotikatherapie; während der Studie erhielten ca. 58,7% der Patienten mindestens eine Antibiotikatherapie. Bei etwa 89,1% der Patienten wurde mindestens eine bei Studienbeginn laufende Physiotherapie dokumentiert. Der Anteil an Patienten mit laufender Physiotherapie zu Woche 24 blieb im Vergleich zu Studienbeginn konstant. Inhalative Medikation erhielten zu Studienbeginn 73,9% der Patienten. Während der Studie blieb dieser Anteil nahezu unverändert. 56,5% der Patienten erhielten zu Studienbeginn eine laufende Mukolytika-Therapie, zu Woche 24 waren es 60%. Eine laufende Therapie mit Bronchodilatoren erhielten zu Studienbeginn 73,9%, zu Woche 24 blieb der Anteil konstant.

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer von Teil B der Studie VX16-809-122 belief sich auf 24 Wochen. An die Behandlungsphase schloss sich ein 2-wöchiges Safety-Follow-Up an. Studienbeginn war am 07.09.2018, Studienende (letzter Patient letzte Visite) war am 29.10.2021. Patienten, die an Teil B der Studie teilnahmen, konnten in die optionale Verlängerungsstudie (VX19-809-124) eingeschlossen werden, sofern diese die Einschlusskriterien für die Verlängerungsstudie erfüllten. Insgesamt wurden 40 der 46 Patienten in die optionale Verlängerungsstudie aufgenommen (13).

Interventionsgruppe

In Teil B der Studie VX16-809-122 erfolgte die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor gewichtsabhängig. Patienten mit einem Körpergewicht von 7 kg-<9 kg erhielten täglich alle 12 Stunden Lumacaftor 75 mg und Ivacaftor 94 mg als Granulat. Patienten mit einem Körpergewicht von 9 kg-14 kg erhielten täglich alle 12 Stunden Lumacaftor 100 mg und Ivacaftor 125 mg als Granulat. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg erhielten täglich alle 12 Stunden Lumacaftor 150 mg und Ivacaftor 188 mg als Granulat. Diese verwendete gewichtsabhängige Dosierung entspricht der Zulassung.

Im Laufe der Studie erfolgte eine Anpassung der Gewichtsgrenzen für die Dosierung im Rahmen eines Protokollamendments. Während Teil B der Studie VX16-809-122 wurde eine Überprüfung der Sicherheits- und PK-Daten in Teil A (Kohorten 1 und 2) und einer Untergruppe von Patienten in Teil B abgeschlossen und in die Populationspharmakokinetik (popPK)-Modelle aufgenommen. Die aktualisierten popPK-Modelle unterstützten eine Senkung der oberen Gewichtsgrenze für die Lumacaftor 75 mg/Ivacaftor 94 mg-Dosierung und die untere Gewichtsgrenze für die Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg-Dosierung von 10 kg auf 9 kg. Diese Protokolländerung betraf keinen der bis zu diesem Zeitpunkt in Teil B eingeschlossenen Patienten, alle Patienten wurden labelkonform behandelt (Tabelle 14.4.1.3. im Studienbericht (13)).

Endpunkte

In Teil B der Studie VX16-809-122 wurden die Endpunkte Wachstumsparameter (BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße z-Score), Schweißchlorid-Konzentration, FE-1, IRT im Serum, Lipase im Serum, pankreatische Amylase im Serum, FC, pulmonale Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierung und Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit erhoben.

Die Erhebung des Lung Clearance Index (LCI) in der Studie VX16-809-122 war Teil einer optionalen, explorativen Substudie. Das Ziel war die Untersuchung des LCI-Wertes bei der Erkennung von frühen Veränderungen der Lungenfunktion bei Kleinkindern mit CF. Aufgrund einer unzureichenden Anzahl auswertbarer LCI-Tests waren Interpretationen und Schlussfolgerungen basierend auf dem LCI im Rahmen der Studie nicht möglich. Auf die Darstellung von Ergebnissen des Endpunkts LCI im Rahmen dieses Dokuments wird daher verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Gesamtschau betrachtet, wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX16-809-122 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Der überwiegende Anteil der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, war weißer Abstammung (78,3%) und die Geschlechterverteilung war ausgeglichen (47,8% männlich, 52,2% weiblich). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten CF-Zentren in den USA und in Kanada. Auch die Versorgung der Patienten im Behandlungsalltag in Deutschland erfolgt an spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen.

Im Rahmen der Studie wurde Lumacaftor/Ivacaftor zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Basistherapie der Patienten verabreicht (siehe Tabelle 4-37, Tabelle 4-38, Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40); so erhielten während der Studie 41,3% aller Kleinkinder 1-3 Antibiotikatherapien, 17,4% erhielten ≥ 4 Antibiotikatherapien (Tabelle 4-37); 84,8% aller Kleinkinder bekamen 1 Physiotherapie, 6,5% bekamen ≥ 2 Physiotherapien während der Studie (Tabelle 4-38). 19,6% aller Kleinkinder benötigten während der Studie 1 inhalative Medikation, 60,9% benötigten ≥ 2 inhalative Medikationen; Mukolytika wurden bei 34,8% (1 Mukolytikum) bzw. 28,3% (≥ 2 Mukolytika) aller Kleinkinder im Verlauf der Studie eingesetzt; 50% aller Kleinkinder benötigten 1 Bronchodilatator, 26,1% benötigten ≥ 2 Bronchodilatoren während der Studie (Tabelle 4-39). Alle Kleinkinder erhielten zu Woche 24 eine CF-bezogene Medikation (hierzu zählen Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Digestiva, inkl. Enzyme, Antibiotika zur systemischen Anwendung, Antidiabetika, Gallen- und Lebertherapie, Allgemeine Diätetika, Mittel gegen Obstipation, Prokinetika und Mukolytika); 4,4% aller Kleinkinder erhielten 1 CF-bezogene Medikation, 24,4% 2 CF-bezogene Medikationen, 22,2% erhielten 3 CF-bezogene Medikationen, 13,3% bekamen 4 CF-bezogene Medikationen und 35,6% bekamen ≥ 5 CF-bezogene Medikationen (Tabelle 4-40) (13); dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patienten in Deutschland (1). Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 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 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX16-809-122	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX16-809-122 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt. Dabei ist hervorzuheben, dass die Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline und Woche 24 für die Studienpopulation prinzipiell kein hohes Verzerrungspotenzial besitzen. Das hohe Verzerrungspotenzial im Sinne der in der Dossier-Vorlage geforderten Einstufung besteht für den direkten Vergleich gegen eine Vergleichstherapie, was aber in der Studie nicht untersucht werden konnte.

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 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX16-809-122 (Teil B)

Endpunkt	untersucht in Studie VX16-809-122 (Teil B)
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter	
<ul style="list-style-type: none"> • absolute Veränderung des BMI z-Score • absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score • absolute Veränderung des Körpergröße z-Score • absolute Veränderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score 	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ja

Endpunkt	untersucht in Studie VX16-809-122 (Teil B)
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1	ja
Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum	ja
Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum	ja
Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin	ja
Morbidität: pulmonale Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen 	ja ja
Mortalität: Anzahl der Todesfälle	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen • Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4) • Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten 	ja ja ja ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT 	ja ja ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Transaminasewerte • respiratorische Symptome • respiratorische Ereignisse 	ja ja ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jeder Studienvisite. Die Studienteilnehmer sollten dabei eine trockene Windel oder trockene Unterwäsche tragen. Die Körpergröße wurde in Rückenlage vom Scheitel bis zur Sohle der Füße gemessen, wobei Hüfte und Beine gestreckt sein sollten.</p> <p>Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung wurden die z-Scores anhand der Wachstumsdiagramme des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mit folgender Formel bestimmt:</p> $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$ <p>Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen die Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC.</p> <p>Folgende Endpunkte werden im Rahmen der Wachstumsparameter betrachtet</p> <ul style="list-style-type: none"> • absolute Veränderung des BMI z-Score • absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score • absolute Veränderung des Körpergröße z-Score • absolute Veränderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score <p>Die z-Scores wurden anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise berechnet.</p> <p>Es wird jeweils die absolute Veränderung der jeweiligen oben genannten Wachstumsparameter von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16- 809-122	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW±SD [95%-KI]	N	MW±SD [95%-KI]
BMI z-Score										
LUM/IVA	46	0,86± 0,77	38	0,86± 0,86	37	0,80± 0,94	38	0,04±0,55 [-0,14; 0,22]	37	0,07±0,62 [-0,14; 0,27]
Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score										
LUM/IVA	46	0,79± 0,77	38	0,79± 0,87	37	0,73± 0,94	38	0,04±0,53 [-0,13; 0,22]	37	0,06±0,58 [-0,14; 0,25]
Körpergewicht z-Score										
LUM/IVA	46	0,46± 0,79	38	0,47± 0,90	37	0,45± 0,90	38	0,06±0,33 [-0,05; 0,17]	37	0,04±0,32 [-0,07; 0,15]
Körpergröße z-Score										
LUM/IVA	46	-0,25± 0,97	38	-0,23± 1,06	37	-0,19± 0,96	38	0,07±0,52 [-0,11; 0,24]	37	0,00±0,51 [-0,18; 0,17]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B der Studie. 95%-KI basieren auf der t-Verteilung. BMI = Körpergewicht/(Körpergröße*Körpergröße) (kg/m ²) Die z-Scores werden anhand der Wachstumsstandards der WHO für Kleinkinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.2.1.2b, 14.2.2.1.3b, 14.2.2.2.2b, 14.2.2.3.2b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)										

Die Wachstumsparameter der Kleinkinder waren zu Baseline normal und blieben über die Behandlungsphase erhalten.

Der mittlere BMI z-Score lag zu Baseline bei 0,86 (SD: 0,77) und blieb unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor stabil. Die mittlere absolute Änderung des BMI z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,04 (SD: 0,55, [95%-KI]: [-0,14; 0,22]).

Das mittlere Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score lag zu Baseline bei 0,79 (SD: 0,77) und blieb unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor stabil. Die

mittlere absolute Änderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,04 (SD: 0,53, [95%-KI]: [-0,13; 0,22]).

Der mittlere Körpergewicht z-Score lag zu Baseline bei 0,46 (SD: 0,79) und blieb unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor stabil. Die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,06 (SD: 0,33, [95%-KI]: [-0,05; 0,17]).

Der mittlere Körpergröße z-Score lag zu Baseline bei -0,25 (SD: 0,97) und blieb unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor stabil. Die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,07 (SD: 0,52, [95%-KI]: [-0,11; 0,24]).

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von Lumacaftor/Ivacaftor blieben die Werte der Wachstumsparameter weiterhin stabil.

Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-9 zeigen die grafischen Verläufe der Wachstumsparameter über die Studiendauer.

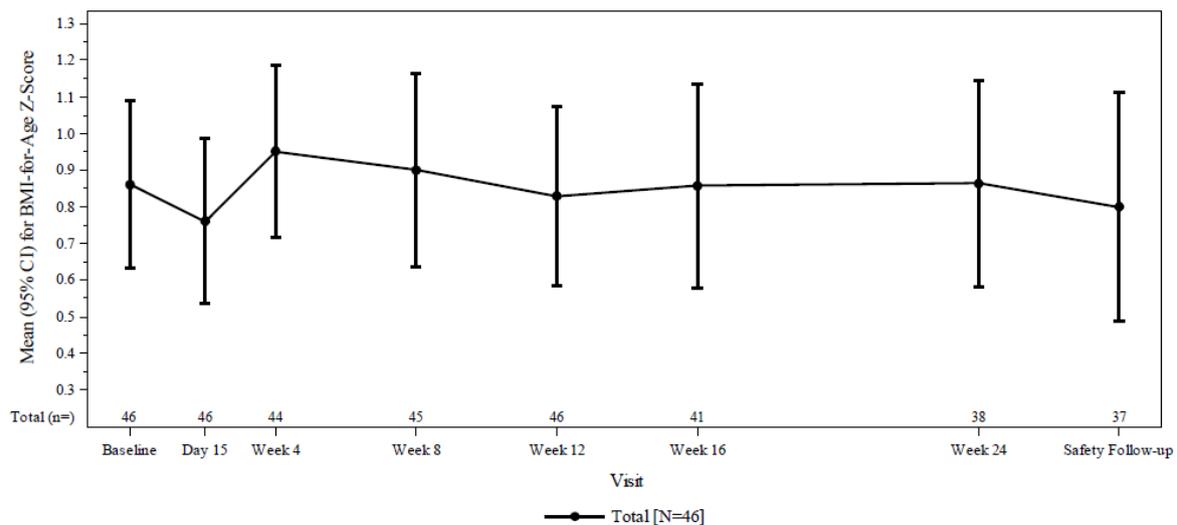


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für den BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.2.1.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

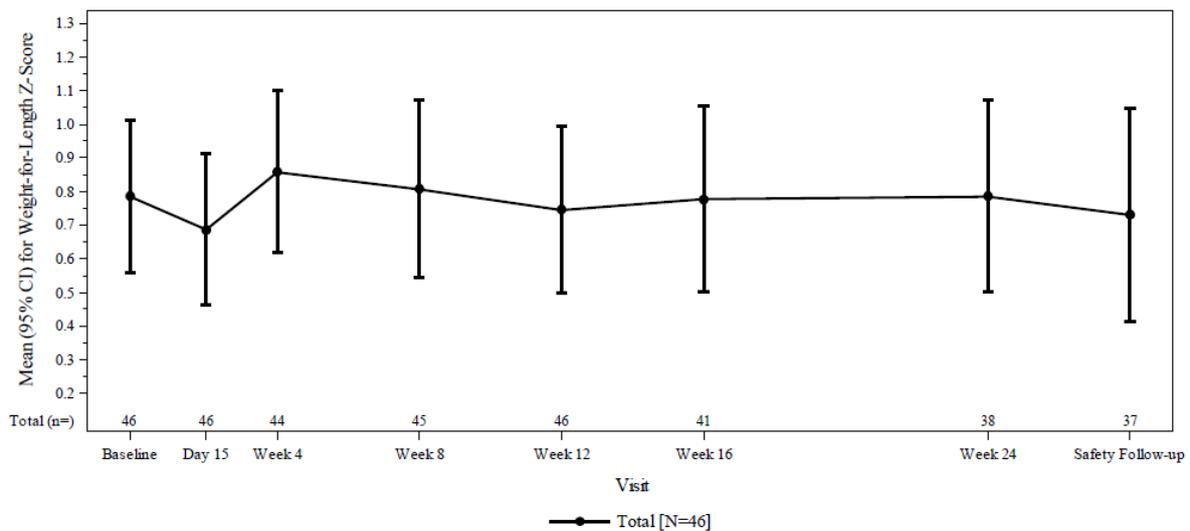


Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für das Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.2.1.3b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

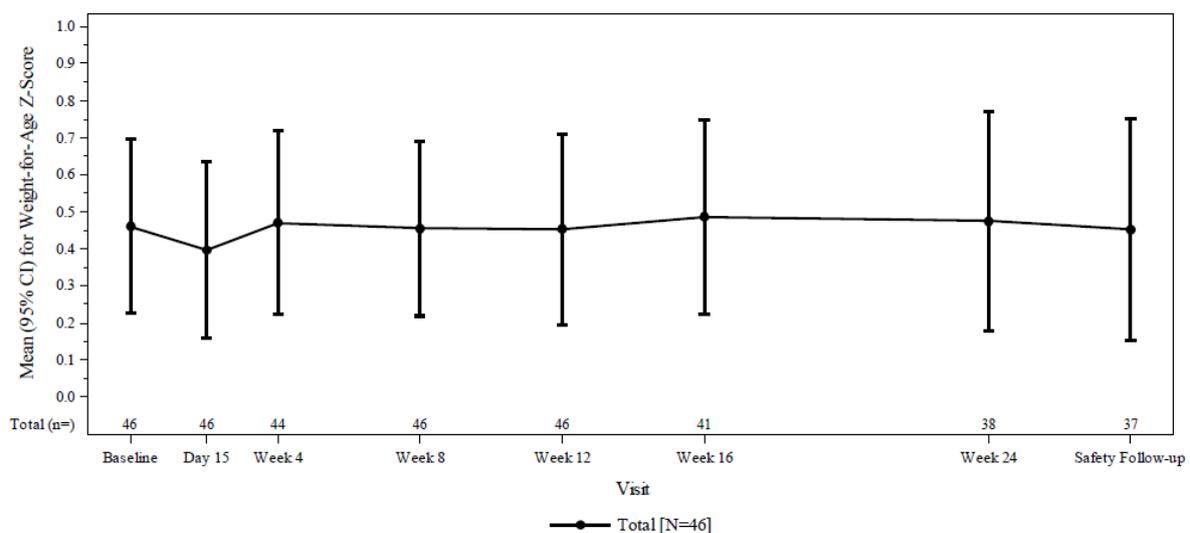


Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für den Körpergewicht z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.2.2.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

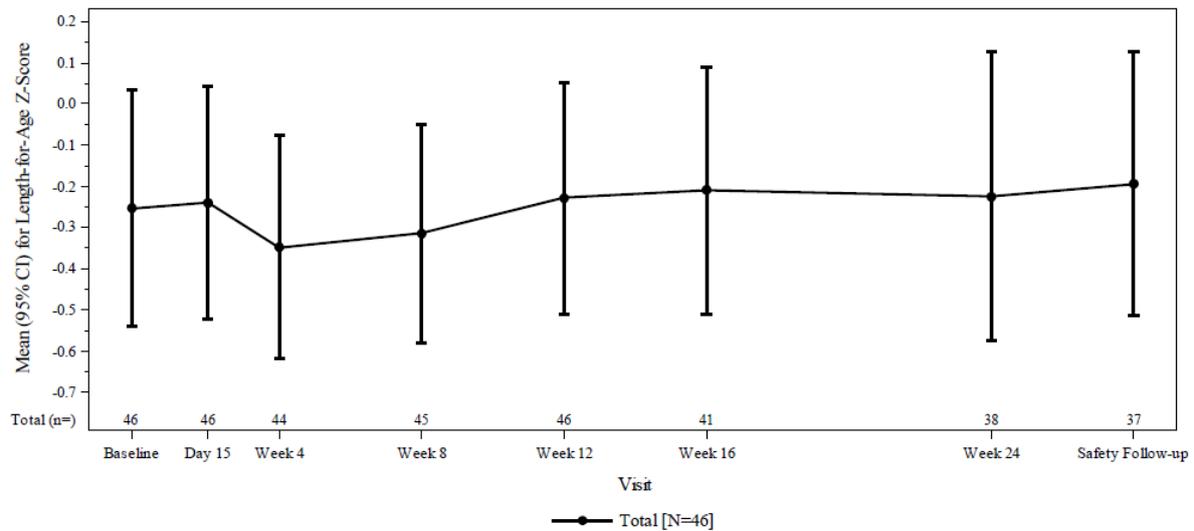


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für den Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.2.3.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Zu Studienbeginn, zu Woche 4, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Es wurden jeweils zwei Proben genommen (d. h. eine pro Arm). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chlorid-Konzentration wird in mmol/L gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die <i>CFTR</i>-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) dargestellt sowie die durchschnittliche absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24. Die Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 ist definiert als die durchschnittliche Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16- 809-122	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW±SD [95%-KI]	N	MW±SD [95%-KI]
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/L)										
LUM/IVA	35	104,2± 7,7	29	73,1± 13,9	27	100,8± 9,7	24	-29,1±13,5 [-34,8; -23,4]	25	-3,5±11,8 [-8,3; 1,4]
							35	Durchschnittliche Veränderung bis Woche 24: -31,3±13,0 [-35,8; -26,9]		
<p>Die Schweißchlorid-Konzentration basiert bei jeder Visite auf den gemittelten Messungen des linken und rechten Arms.</p> <p>Der Baselinewert des Schweißchlorids ist definiert als der Durchschnitt der Werte beim Screening und der Messung vor der Behandlung an Tag 1. Der Schweißchlorid-Test an Tag 1 ist bei Patienten, die bei Screening eine gültige Schweißprobe abgeben konnten, nicht erforderlich. Wenn nur 1 Messung vor der ersten Dosis verfügbar ist, gilt diese Messung als Baselinewert.</p> <p>95%-KI basieren auf der t-Verteilung.</p> <p>Durchschnittliche Veränderung bis Woche 24: Veränderung der durchschnittlichen Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Tabelle 14.2.1.1b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)</p>										

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag zu Baseline bei 104,2 mmol/L (SD: 7,7) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor auf 73,1 mmol/L (SD: 13,9) ab. Die mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine statistisch signifikante Verminderung um 29,1 mmol/L (SD: 13,5, [95%-KI]: [-34,8; -23,4]). Die durchschnittliche Änderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 bestätigt diese Analyse und zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verminderung um 31,3 mmol/L (SD: 13,0, [95%-KI]: [-35,8; -26,9]). Mit dieser wesentlichen Senkung der Schweißchlorid-Konzentration erreichen die Kleinkinder nach 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor Werte, die im Mittel nur noch gering oberhalb des diagnostischen Schwellenwertes für eine pathologische Chlorid-Konzentration liegen (60 mmol/L), obwohl sie zu Baseline deutlich pathologische Werte aufwiesen. Damit sind diese prä-post-Behandlungseffekte auch klinisch relevant.

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von Lumacaftor/Ivacaftor gleicht sich die Schweißchlorid-Konzentration wieder an die Konzentration zu Baseline an; die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) ist nicht mehr statistisch signifikant. Damit wird untermauert, dass sich die prä-post-Änderung während

der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen kausalen Behandlungseffekt von Lumacaftor/Ivacaftor zurückführen lässt.

Abbildung 4-10 zeigt den grafischen Verlauf der Schweißchlorid-Konzentration über die Studiendauer.

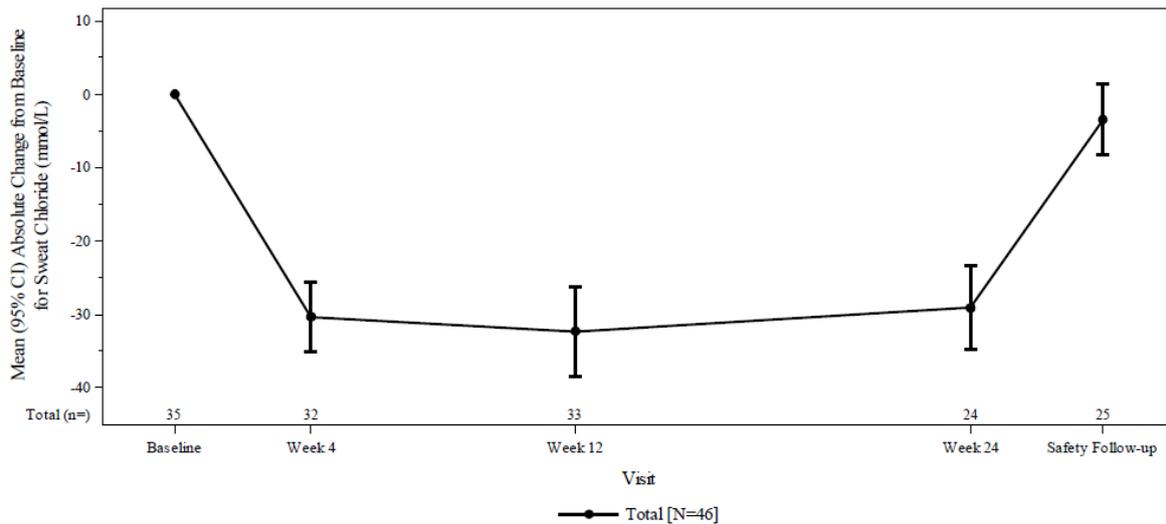


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für die Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.1.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Zu Studienbeginn sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte eine Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung der FE-1. Mit Ausnahme der Screening-Visite konnten die Stuhlproben bis zu 48 Stunden vor der Visite von Angehörigen des Patienten (z. B. zu Hause) entnommen und zur Visite mitgebracht werden. Die individuellen Ergebnisse der fäkalen FE-1 wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.</p> <p>Die FE-1 wird in mg/kg gemessen. Werte von <50 mg/kg bei Patienten mit CF zeigen eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte ≥ 200 mg/kg gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin (20, 92). Für die FE-1 gilt, je niedriger der Wert desto ausgeprägter die Einschränkung.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der FE-1 von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) dargestellt. Zudem werden Responderanalysen (Anteil an Patienten mit FE-1 <200 mg/kg und ≥ 200 mg/kg zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16- 809-122	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW±SD [95%-KI]	N	MW±SD [95%-KI]
Fäkale Elastase-1 (mg/kg)										
LUM/IVA	45	9,7± 8,1	29	88,5± 117,8	31	17,0± 31,5	28	73,1±112,6 [29,4; 116,8]	30	8,4±27,8 [-2,0; 18,8]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B der Studie. 95%-KI basieren auf der t-Verteilung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.3.1b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)										

Die mittlere FE-1 lag zu Baseline bei 9,7 mg/kg (SD: 8,1) und damit unterhalb des etablierten Schwellenwertes von 200 mg/kg für eine pankreatische Insuffizienz. Alle Patienten mit valider Messung zu Baseline lagen unterhalb dieses Schwellenwertes (siehe auch Tabelle 4-50). Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor stieg die FE-1 auf 88,5 mg/kg (SD: 117,8) an. Die mittlere absolute Änderung der FE-1 zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine statistisch signifikante Zunahme um 73,1 mg/kg (SD: 112,6, [95%-KI]: [29,4; 116,8]).

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von Lumacaftor/Ivacaftor gleichen sich die Werte der FE-1 wieder an die Werte zu Baseline an; die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) ist nicht mehr statistisch signifikant. Damit wird untermauert, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen kausalen Behandlungseffekt von Lumacaftor/Ivacaftor zurückführen lässt.

Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 zeigen den grafischen Verlauf der FE-1 über die Studiendauer sowie einen Spaghetti-Plot der patientenindividuellen zeitlichen Verläufe.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: fäkale Elastase-1 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16-809-122	LUM/IVA N=46
Baseline, n (%)	
N ^a	45
<200 mg/kg	45 (100)
≥200 mg/kg	0
Woche 24, n (%)	
N ^a	29
<200 mg/kg	24 (82,8)
≥200 mg/kg	5 (17,2)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B der Studie. a: N: Anzahl an Patienten mit einer nicht fehlenden Messung zur angegebenen Visite. Die Prozentsätze werden relativ zu diesem N berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.3.2b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)	

Für alle Patienten, die eine valide Messung zu Baseline hatten, lag zu Baseline eine Pankreasinsuffizienz (FE-1 <200 mg/kg) vor. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline sogar eine schwere Pankreasinsuffizienz (FE-1 <50 mg/kg) auf (Abbildung 4-12). Bei 5 Patienten (17,2%) der 29 Patienten, die zu Woche 24 eine Messung hatten, wurden zu Woche 24 Werte ≥200 mg/kg beobachtet. Der mittlere Anstieg der FE-1 deutet auf einen positiven Behandlungseffekt von Lumacaftor/Ivacaftor auf die exokrine Pankreasfunktion hin. Auch wenn der klinische Schwellenwert zur Pankreassuffizienz nur von einem Teil der Patienten erreicht wird, ist diese Beobachtung relevant, da die Patientenpopulation bereits in einem sehr frühen Kleinkindalter eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz entwickelt, die im weiteren Krankheitsverlauf irreversibel wird.

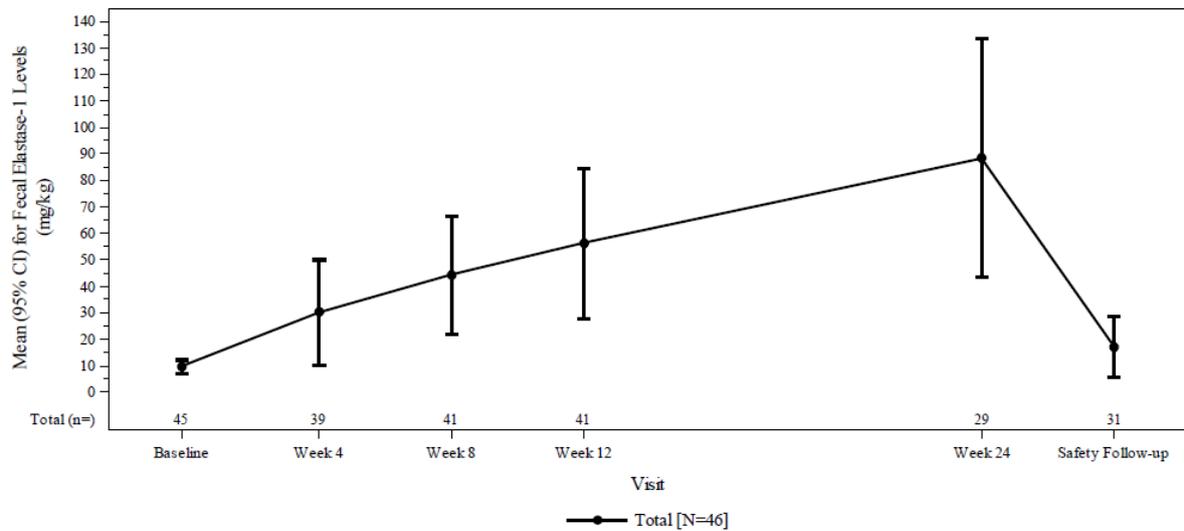


Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf für die fäkale Elastase-1 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.3.1b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

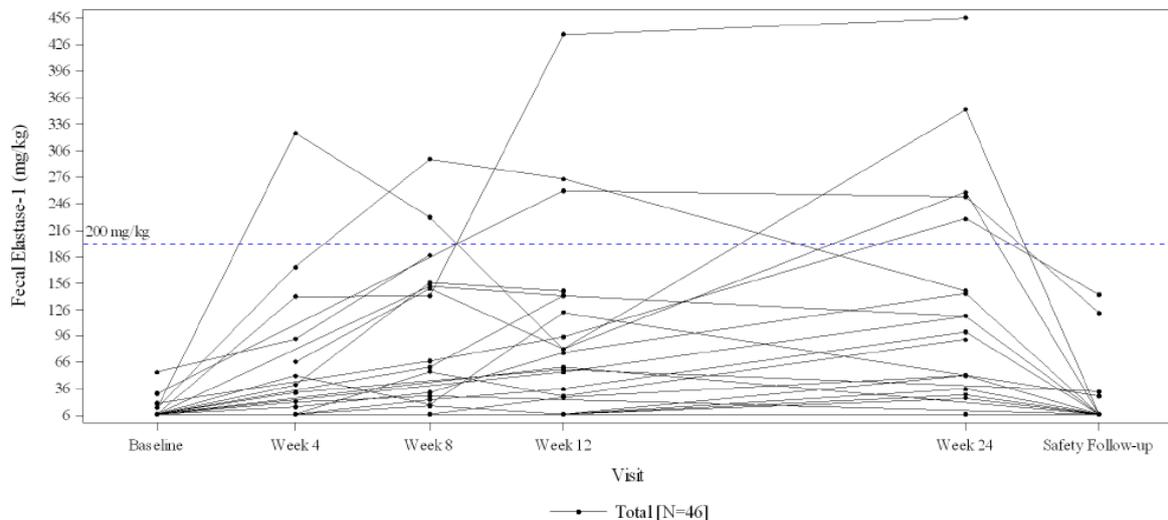


Abbildung 4-12: Spaghetti-Plot für die fäkale Elastase-1 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.3.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Zu Studienbeginn sowie in Woche 4, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte die Erhebung von Blutproben zur Bestimmung des IRT im Serum. Die individuellen Ergebnisse des IRT im Serum wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.</p> <p>Das IRT im Serum wird in µg/L gemessen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des IRT im Serum von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16- 809-122	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW±SD [95%-KI]	N	MW±SD [95%-KI]
Immunreaktives Trypsinogen im Serum (µg/L)										
LUM/IVA	42	647,5± 452,6	34	410,4± 379,3	29	642,4± 472,8	31	-295,5±329,9 [-416,6; -174,5]	27	-56,1±343,2 [-191,9; 79,7]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B der Studie. 95%-KI basieren auf der t-Verteilung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.5b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)										

Das mittlere IRT im Serum lag zu Baseline bei 647,5 µg/L (SD: 452,6) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor auf 410,4 µg/L (SD: 379,3) ab. Die mittlere absolute Änderung des IRT im Serum zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine statistisch signifikante Abnahme um 295,5 µg/L (SD: 329,9, [95%-KI]: [-416,6; -174,5]). Durch die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zeigen sich folglich Verbesserungen der Pankreasfunktion bzw. eine Verbesserung der Pankreasentzündung/-verletzung.

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von Lumacaftor/Ivacaftor gleichen sich die Werte des IRT im Serum wieder an die Werte zu Baseline an; die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) ist nicht mehr statistisch signifikant. Damit wird untermauert, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen kausalen Behandlungseffekt von Lumacaftor/Ivacaftor zurückführen lässt.

Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 zeigen den grafischen Verlauf des IRT im Serum über die Studiendauer sowie einen Spaghetti-Plot der patientenindividuellen zeitlichen Verläufe.

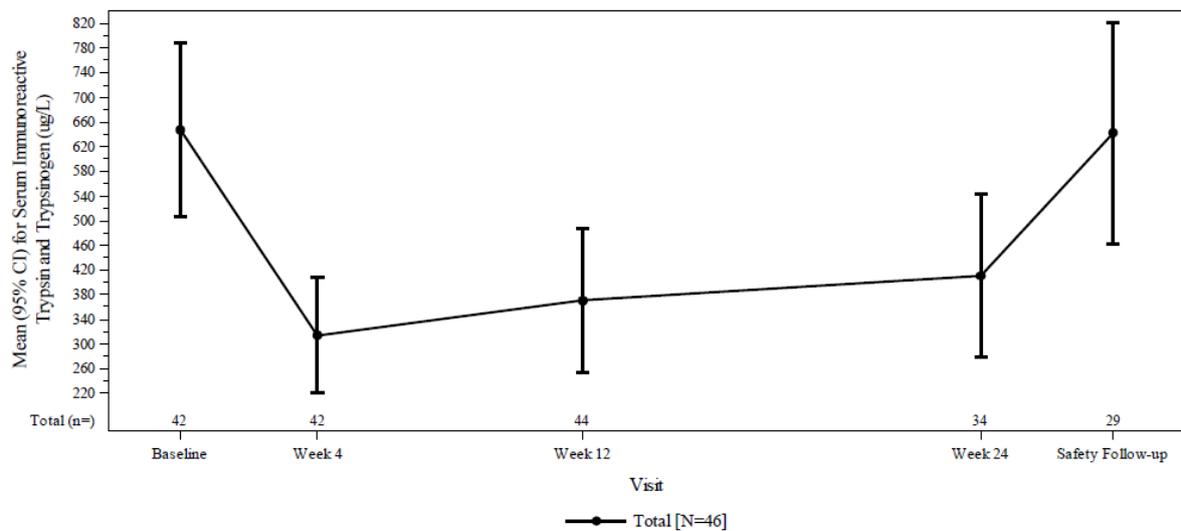


Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf für das immunreaktive Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.5.1b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

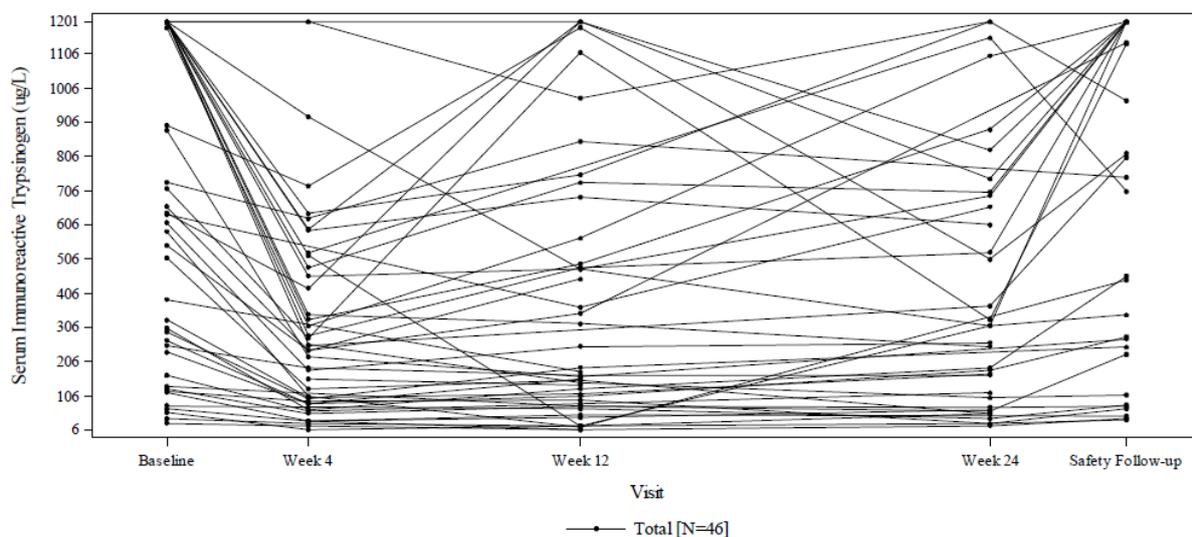


Abbildung 4-14: Spaghetti-Plot für das immunreaktive Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.5.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.5 Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	Zu Studienbeginn sowie in Woche 4, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte die Erhebung der Lipase im Serum als Marker für Entzündungen des Pankreas. Die Lipase im Serum wird in U/L gemessen. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Lipase im Serum von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16- 809-122	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW±SD [Min; Max]	N	MW±SD [Min; Max]
Lipase im Serum (U/L)										
LUM/IVA	46	71,26± 81,05	39	50,64± 55,18	7	144,71± 174,30	39	-26,77±53,92 [-207,0; 77,0]	7	24,14 ±118,72 [-146,0; 250,0]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B der Studie. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.4.2b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)										

Die mittlere Lipase im Serum lag zu Baseline bei 71,26 U/L (SD: 81,05) und war damit zu Baseline erhöht (Normbereich 4-31 U/L). Der Lipase-Wert im Serum sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor auf 50,64 U/L (SD: 55,18) ab. Die mittlere absolute Änderung der Lipase im Serum zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Abnahme um 26,77 U/L (SD: 53,92, [Min; Max]: [-207,0; 77,0]).

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von Lumacaftor/Ivacaftor nimmt die Lipase im Serum zu.

Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-16 zeigen die grafischen Verläufe der Lipase im Serum über die Studiendauer sowie den Spaghetti-Plot der patientenindividuellen zeitlichen Verläufe.

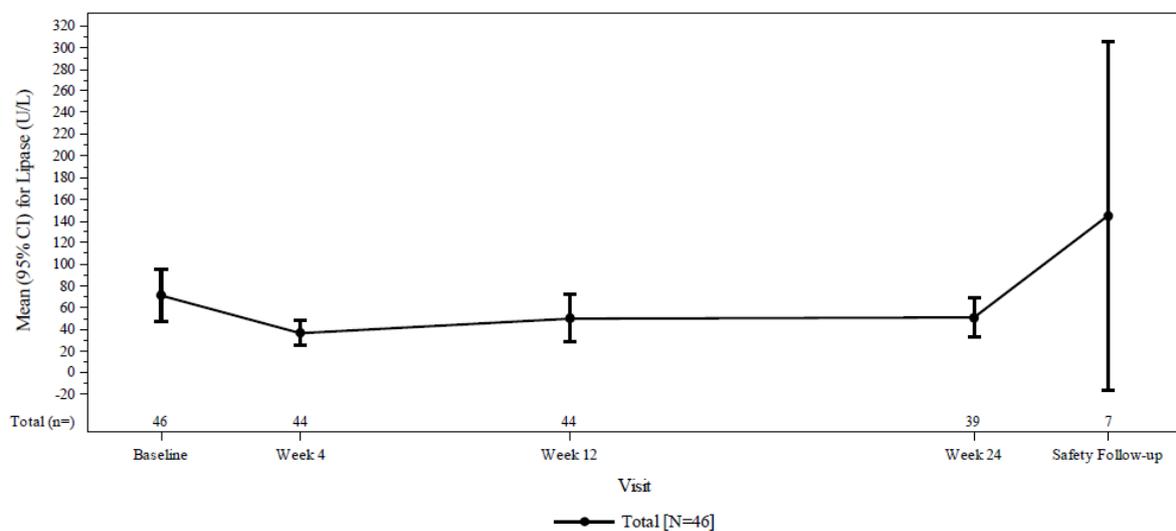


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Lipase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.3.4.2.1b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

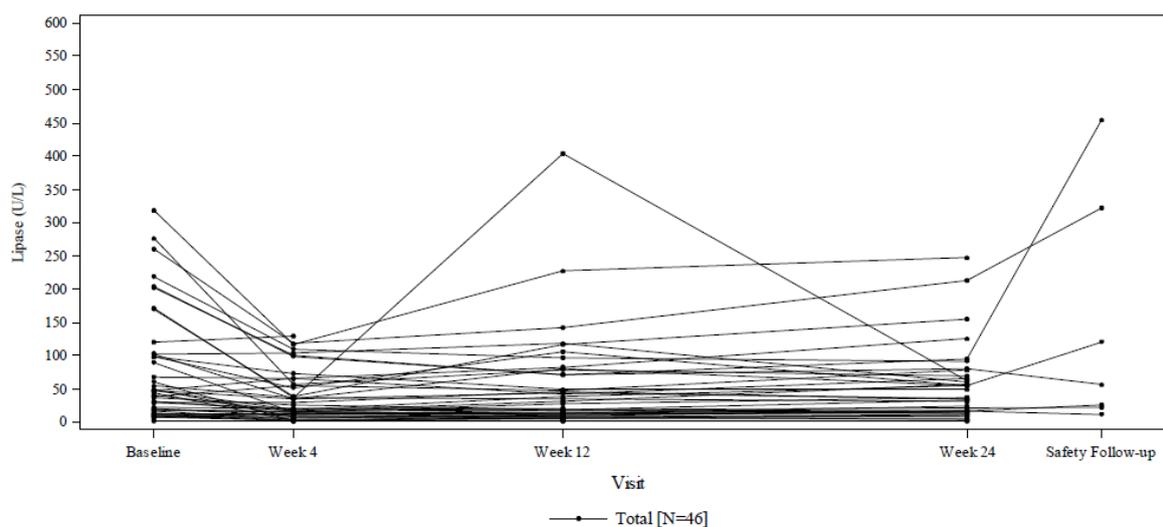


Abbildung 4-16: Spaghetti-Plot für die Lipase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.3.4.2.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.6 Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Zu Studienbeginn sowie in Woche 4, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte die Erhebung der pankreatischen Amylase im Serum als Marker für Entzündungen des Pankreas.</p> <p>Die pankreatische Amylase im Serum wird in U/L gemessen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16- 809-122	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW±SD [Min; Max]	N	MW±SD [Min; Max]
Pankreatische Amylase im Serum (U/L)										
LUM/IVA	45	10,7± 7,9	37	9,3± 7,0	7	11,0 ±10,1	36	-2,1±5,3 [-14; 13]	7	1,0±3,4 [-5; 6]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B der Studie. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.4.2b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)										

Die mittlere pankreatische Amylase im Serum lag zu Baseline bei 10,7 U/L (SD: 7,9) und damit unterhalb der unteren Normgrenze (Normbereich 13–53 U/L). Der Wert der pankreatischen Amylase im Serum blieb unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor stabil und sank geringfügig auf 9,3 U/L (SD: 7,0) ab. Die mittlere absolute Änderung der pankreatischen Amylase im Serum zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Abnahme um 2,1 U/L (SD: 5,3, [Min; Max]: [-14; 13]).

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von Lumacaftor/Ivacaftor gleicht sich der Wert für die pankreatische Amylase im Serum wieder an die Werte zu Baseline an.

Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-18 zeigen die grafischen Verläufe der pankreatischen Amylase im Serum über die Studiendauer sowie den Spaghetti-Plot der patientenindividuellen zeitlichen Verläufe.

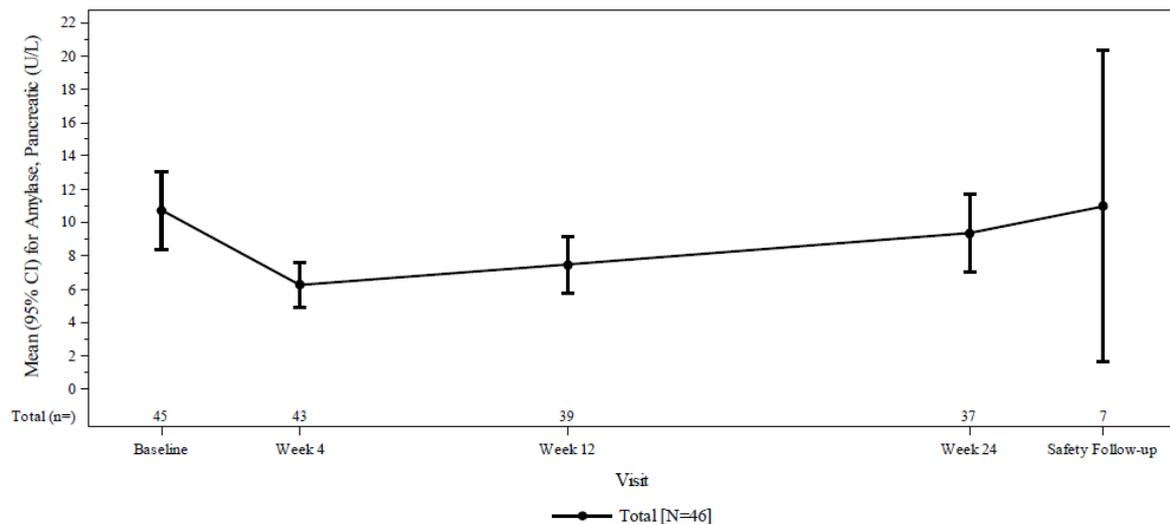


Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für die pankreatische Amylase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.3.4.3.1b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

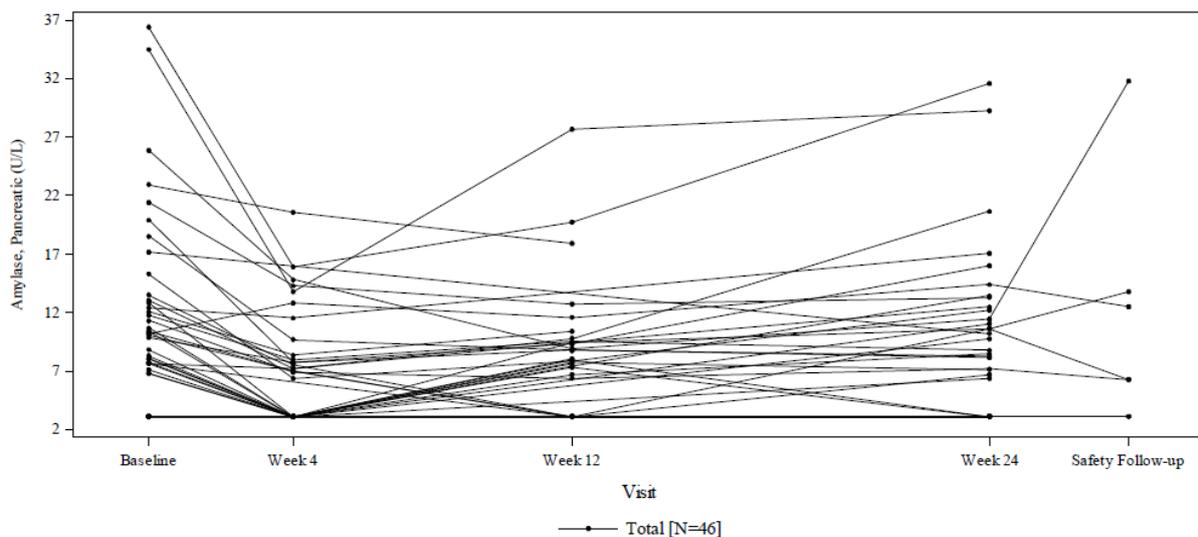


Abbildung 4-18: Spaghetti-Plot für die pankreatische Amylase im Serum – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.3.4.3.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.7 Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Zu Studienbeginn sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 24 und 26 (Safety-Follow-Up-Visite) erfolgte eine Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung des FC. Mit Ausnahme der Screening-Visite konnten die Stuhlproben bis zu 48 Stunden vor der Visite von Angehörigen des Patienten (z. B. zu Hause) entnommen und zur Visite mitgebracht werden. Die individuellen Ergebnisse des FC wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.</p> <p>Das FC wird in mg/kg gemessen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FC von Baseline zu Woche 24 sowie zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16- 809-122	Baseline		Woche 24		Follow-Up Woche 26		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26	
	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW± SD	N	MW±SD [95%-KI]	N	MW±SD [95%-KI]
Fäkales Calprotectin (mg/kg)										
LUM/IVA	45	226,06± 279,26	28	72,48± 66,25	31	208,56± 455,89	27	-106,63±186,98 [-180,60; -32,66]	30	9,17±503,04 [-178,67; 197,01]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B der Studie. 95%-KI basieren auf der t-Verteilung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.4b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)										

Das mittlere FC lag zu Baseline bei 226,06 mg/kg (SD: 279,26) und damit stark über dem oberen Normalwert von 50 mg/kg. Das FC sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor auf 72,48 mg/kg (SD: 66,25) ab. Die mittlere absolute Änderung des FC zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine statistisch signifikante Abnahme um 106,63 mg/kg (SD: 186,98, [95%-KI]: [-180,60; -32,66]). Durch die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich folglich für den Großteil der Patienten eine Reduktion des Entzündungsmarkers FC.

Nach zweiwöchiger Auswaschphase von Lumacaftor/Ivacaftor gleichen sich die Werte des FC wieder an die Werte zu Baseline an; die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) ist nicht mehr statistisch signifikant. Damit wird untermauert, dass sich die prä-post-Änderung während der Behandlungsphase höchstwahrscheinlich auf einen kausalen Behandlungseffekt von Lumacaftor/Ivacaftor zurückführen lässt.

Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20 zeigen den grafischen Verlauf des FC über die Studiendauer sowie einen Spaghetti-Plot der patientenindividuellen zeitlichen Verläufe.

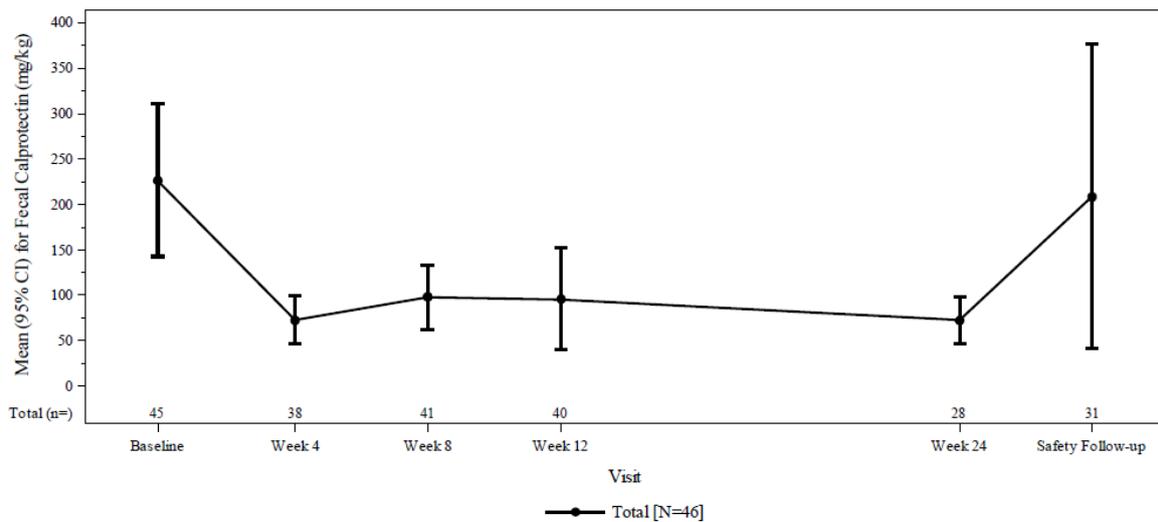


Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für das fäkale Calprotectin – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.4.1b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

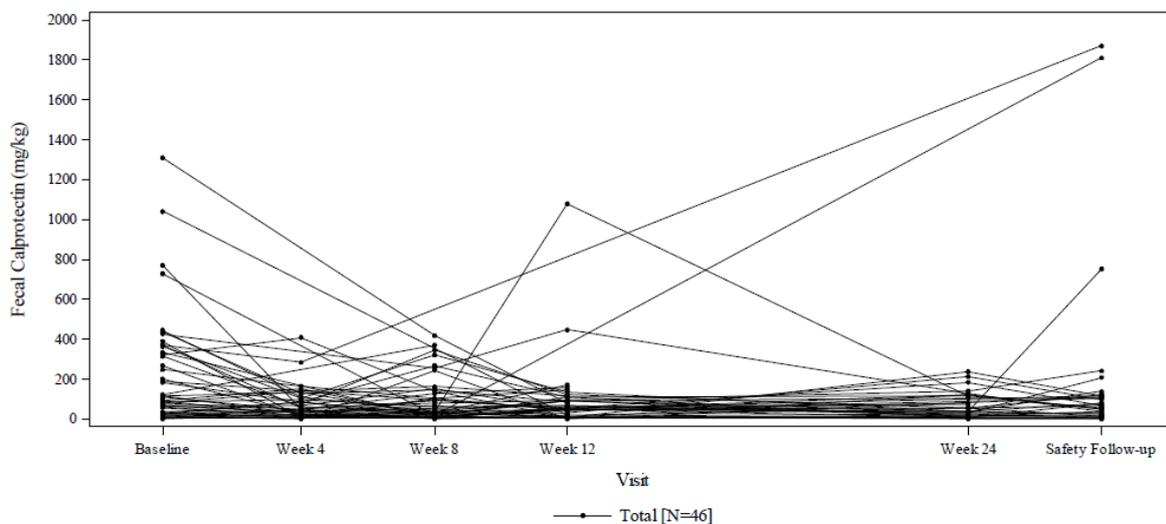


Abbildung 4-20: Spaghetti-Plot für das fäkale Calprotectin – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Quelle: Figure 14.2.4.2b (13)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.8 Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Das Auftreten pulmonaler Exazerbationen wurde kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf dokumentiert. Die Eltern oder Erziehungsberechtigten der Patienten wurden kontinuierlich nach geplanten und ungeplanten Hospitalisierungen befragt, die länger als 24 Stunden andauerten. Das Datum der Hospitalisierung sowie die Gründe für die Hospitalisierung wurden dokumentiert.</p> <p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll folgendermaßen definiert: Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i.v.) <u>und</u> das Vorhandensein mindestens eines der Kriterien aus Liste A oder mindestens zwei Kriterien aus Liste B zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <p><u>Liste A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutsauerstoffsättigung <90% in geschlossenen Räumen oder $\geq 5\%$ Abfall gegenüber Baseline • Neues Lobärinfiltrat oder -atektase auf dem Röntgenbild • Hämoptyse (mehr als Schlieren bei mehr als einem Vorkommen in der letzten Woche) <p><u>Liste B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage) • Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage) • Gewichtsverlust um $\geq 5\%$ vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate • Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage) • Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage) • Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage) <p>In diesem Abschnitt ist die Anzahl an Patienten mit pulmonaler Exazerbation bis Woche 24 dargestellt, sowie die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr. Zudem ist die Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24 dargestellt, sowie die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16-809-122	LUM/IVA N=46
Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation bis Woche 24, n (%)	9 (19,6)
Anzahl pulmonaler Exazerbationen	15
Anzahl Patientenjahren	23,2
Anzahl pulmonaler Exazerbationen pro Patientenzahl	
MW±SD	0,6±1,5
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 6,0)
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24, n (%)	3 (6,5)
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen	4
Anzahl Patientenjahren	23,2
Anzahl Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenzahl	
MW±SD	0,2±0,7
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 4,0)
<p>Bei Patienten, bei denen die Visite zu Woche 24 fehlt, wird das Datum der letzten geplanten Visite (einschließlich der Visite zum Behandlungsende) vor der Sicherheits-Follow-Up-Visite anstelle des Datums der Woche 24 verwendet.</p> <p>Gesamtzahl an Tagen in der Studie = Summe der Anzahl der Tage in der Studie aller Patienten im FAS, wobei die Anzahl an Tagen in der Studie für jeden Patienten wie folgt berechnet wird als: Datum Woche 24 - Datum erste Dosis der Studienmedikation in Teil B+1</p> <p>Anzahl Patientenjahren = Gesamtzahl an Tagen in der Studie/336.</p> <p>Anzahl an pulmonalen Exazerbationen/CF-bedingten Hospitalisierungen bis Woche 24 normalisiert durch die Gesamtzahl an Jahren in der Studie = Anzahl an Ereignissen/Gesamtanzahl an Jahren in der Studie für jeden Patienten</p> <p>Ein Patient ohne Ereignisse hat 0 Ereignisse/Patientenzahl nach der Normalisierung</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Tabelle 14.2.6b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)</p>	

Pulmonale Exazerbationen traten während der 24 Wochen Behandlungsphase bei 9 der 46 Patienten (19,6%) auf. Die mittlere Anzahl an pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr beträgt 0,6 (SD: 1,5).

Für 3 Patienten (6,5%) war eine Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen im Studienverlauf über 24 Wochen notwendig. Die mittlere Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr beträgt 0,2 (SD: 0,7).

4.3.2.3.3.9 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	Anteil der Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16-809-122	LUM/IVA N=46 n (%)
Anzahl der Todesfälle	0 (0,0)
MedDRA Version 24.1 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)	

Es sind keine Todesfälle während der Studiendauer aufgetreten.

4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Es werden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit UE • Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden UE • Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) • Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustands während der Studie, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht. Die UE wurden ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 24.1 zusammengefasst.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.</p> <p>Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16-809-122	LUM/IVA N=46 n (%)
Anzahl der Patienten mit UE	44 (95,7)
Anzahl der Patienten mit SUE	5 (10,9)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	2 (4,3)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (2,2)
MedDRA Version 24.1 Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. UE vom Grad 3 oder 4 beinhalten die Kategorien „schwer“ und „lebensbedrohlich“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)	

Ein Großteil der Patienten (44 von 46 Patienten; 95,7%) hatte mindestens ein UE. Fünf der 46 Patienten (10,9%) hatten ein SUE. Drei dieser fünf Patienten hatten dabei eine infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose, ein Patient ein distales intestinales Obstruktionsyndrom und ein Patient hatte Fieber nach dem Eingriff (13). Zwei Patienten (4,3%) hatten schwere UE (Grad 3 oder 4), diese waren infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose sowie Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht. Ein Patient von 46 Patienten (2,2%) hatte als unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht (13).

4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Es werden folgende UE nach SOC und PT betrachtet:</p> <p>Anzahl der Patienten, mit häufigen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT, • schwerwiegenden UE nach SOC und PT, • schweren UE (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT <p>Die UE wurden ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 24.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Anzahl der UE pro SOC und PT werden berichtet für</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden, ODER UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. • schwere UE vom Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, ODER schwere UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. • schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, ODER schwerwiegende UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. <p>Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16-809-122	LUM/IVA N=46 n (%)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	30 (65,2)
PT: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	10 (21,7)
PT: Infektion der oberen Atemwege	6 (13,0)
PT: Ohreninfektion	5 (10,9)
PT: Virale Infektion der oberen Atemwege	5 (10,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC	22 (47,8)
PT: Husten	16 (34,8)
PT: Rhinorrhoe	5 (10,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamte SOC	20 (43,5)
PT: Erbrechen	8 (17,4)
PT: Obstipation	5 (10,9)
SOC: Untersuchungen	
Gesamte SOC	15 (32,6)
PT: Pseudomonas-Test positiv	5 (10,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gesamte SOC	11 (23,9)
PT: Fieber	10 (21,7)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gesamte SOC	10 (21,7)

Studie VX16-809-122	LUM/IVA N=46 n (%)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamte SOC	6 (13,0)
MedDRA Version 24.1 Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie (SOC, PT) wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.2b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)	

Am häufigsten traten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. 65,2% der Patienten hatten mindestens ein Ereignis in dieser SOC, wobei die häufigsten PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (21,7%), Infektion der oberen Atemwege (13,0%), Ohreninfektion (10,9%) und virale Infektion der oberen Atemwege (10,9%) waren.

Auch Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten häufig auf. 47,8% der Patienten hatten mindestens ein Ereignis in dieser SOC, wobei die häufigsten PT Husten (34,8%) und Rhinorrhoe (10,9%) waren.

Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 43,5% der Patienten auf, wobei die häufigsten PT Erbrechen (17,4%) und Obstipation (10,9%) waren.

Weitere häufige UE traten in den folgenden SOC auf: Untersuchungen (32,6%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (23,9%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (21,7%) und Verletzung und Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (13,0%).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16-809-122	LUM/IVA N=46 n (%)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	3 (6,5)
PT: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	3 (6,5)
MedDRA Version 24.1 Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie (SOC, PT) wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.2.6b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)	

Fünf der 46 Patienten (10,9%) hatten ein SUE. Drei dieser fünf Patienten (6,5%) hatten dabei eine infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose.

Es traten keine schweren UE (Grad 3 oder 4) auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllen. Daher entfällt die tabellarische Darstellung.

4.3.2.3.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX16-809-122	<p>Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Transaminasewerte, • respiratorische Symptome, • respiratorische Ereignisse. <p>Die UE von besonderem Interesse wurden durch folgende PT (gemäß MedDRA Version 24.1) kodiert:</p> <p><u>Erhöhte Transaminasewerte</u> Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Hypertransaminaemia, Hepatic enzyme increased, Hepatic enzyme abnormal</p> <p><u>Respiratorische Symptome</u> Chest Discomfort, Dyspnoea, Respiration abnormal</p> <p><u>Respiratorische Ereignisse</u> Asthma, Bronchial hyperreactivity, Bronchospasm, Chest Discomfort, Dyspnoea, Respiration abnormal, Wheezing</p> <p>Die UE wurden ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Safety-Follow-Up-Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX16-809-122 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX16-809-122 [Teil B])

Studie VX16-809-122	LUM/IVA N=46 n (%)
Erhöhte Transaminasewerte	4 (8,7)
Respiratorische Symptome	1 (2,2)
Respiratorische Ereignisse	1 (2,2)
MedDRA Version 24.1 Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.2.1b, Tabelle 14.3.2.2b, Tabelle 14.3.2.3b im Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)	

Erhöhte Transaminasewerte traten bei 8,7% der Patienten auf. Die Mehrheit der Ereignisse war in der Ausprägung mild oder moderat. Es trat kein schwerwiegendes Ereignis auf (13).

Respiratorische Symptome bzw. Ereignisse hatte lediglich ein Patient der 46 Patienten (2,2%). Das Ereignis Dyspnoe war in der Ausprägung moderat, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Abbruch der Therapie (13).

Für diese UE stellen die Häufigkeiten bei einer Behandlungsdauer von einem halben Jahr unter weitgehenden Alltagsbedingungen eine sehr niedrige Rate dar, die das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren unterstreicht.

4.3.2.3.3.13 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
VX16-809-122	NCT03601637: (106) EudraCT_2017-004794-13: (107) WHO-ICTRP: (108)	ja (34)	Studienbericht: (13) Zusatzanalysen: (111)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie (VX16-809-122) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung in der betrachteten Altersgruppe war. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Die Studie VX16-809-122 wird dennoch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da im Anwendungsgebiet keine RCT vorliegt und es sich bei der Studie VX16-809-122 um die bestverfügbare und zulassungsbegründende Evidenz handelt.

Ergänzt werden die Nachweise der Studie VX16-809-122 zu Woche 24 durch die Ergebnisse nach zweiwöchiger Auswaschphase (Woche 26). Als unterstützende Evidenz liefern diese Ergebnisse Informationen zum Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte ohne Studienmedikation und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Da für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die gleichen Mutationen im *CFTR*-Gen (homozygot für die *F508del*-Mutation) wie in den drei früher bewerteten Anwendungsgebieten für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren vorliegen, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen aus diesen Altersgruppen plausibel. Dies vor allem auch deshalb, da hier für diese Indikationserweiterung Kleinkinder mit CF ab 1 Jahr einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren. Der Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren wurde jeweils anhand RCT von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit der zVT BSC ermöglichen (10, 11). Für das Anwendungsgebiet der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basierte der Nachweis des Zusatznutzens ebenfalls auf einer direkt-vergleichenden RCT sowie den Ergebnissen der RCT in den Populationen im Alter von 6 bis <12 Jahren und ab 12 Jahren und den ergänzenden Ergebnissen einer einarmigen Zulassungsstudie bzw. deren Verlängerungsstudie (8, 12).

Validität der herangezogenen Endpunkte

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

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

Evidenzstufe

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf der oben genannten einarmigen Zulassungsstudie VX16-809-122, sowie der Übertragbarkeit der Ergebnisse von RCT mit Patienten im Indikationsgebiet ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Das Anwendungsgebiet A für Lumacaftor/Ivacaftor umfasst Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der Ergebnisse, die im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt wurden, eingeschätzt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt aufgrund der Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, auf die hier relevante Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Für die Kleinkinder liegt Evidenz aus der nicht-vergleichenden Studie VX16-809-122 vor, die stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens liefert.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird im Folgenden die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit der gleichen Mutation wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert, die auf einem direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zVT BSC beruhen. Bei diesen älteren Patienten handelt es sich um CF-Patienten ab 12 Jahren und Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren bzw. von 2 bis 5 Jahren, die jeweils homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Die Ergebnisse der durchgeführten

RCT und weiterer Studien zu diesen Populationen wurden bereits separat in früheren Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V dargestellt (18, 19, 27) und vom G-BA bewertet. Der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor wurde für diese Patientenpopulationen vom G-BA ein beträchtlicher (Patienten ab 12 Jahren (10)) bzw. ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren (11) und von 2 bis 5 Jahren (8, 12)) attestiert.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA (112) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen zu Kindern und Jugendlichen in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert (113).

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz von Patienten mit CF mit der gleichen Mutation (homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen), aber unterschiedlichen Altersklassen: Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren (vorliegendes Anwendungsgebiet) und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (19, 114), Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren (18) bzw. Patienten ab 12 Jahren (27).

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

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

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

Kriterium 1: Lumacaftor/Ivacaftor wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersklassen, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind

In allen Altersgruppen liegt ein identischer Gendefekt vor (homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen), die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren (vorliegendes Anwendungsgebiet) und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (19, 114), Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren (18) bzw. Patienten ab 12 Jahren (27).

Die Mutation *F508del* ist der Klasse II-Mutationen zuzuordnen, das bedeutet, dass das entstehende *CFTR*-Protein nicht korrekt prozessiert wird und keine ausreichende Anzahl an funktionsfähigem *CFTR*-Protein zur apikalen Zellmembran gelangen kann. Dies führt zu einem

gestörten Transport der Chloridionen (115-117). Neben dem Defekt in der Proteinfaltung und zellulären Prozessierung führt die *F508del*-Mutation auch zu Störungen der Offenwahrscheinlichkeit sowie zur Verringerung der Stabilität der ohnehin geringen Anzahl des *CFTR*-Proteins, die in die Zellmembran gelangt (118, 119). Lumacaftor/Ivacaftor stellt eine kausale Therapie für CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, dar (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Durch den *CFTR*-Korrektor-Effekt von Lumacaftor (31) und den *CFTR*-Potentiator-Effekt von Ivacaftor (32) kommt es zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen.

Im Rahmen des pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Kleinkinder im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körporgewichtsangepasste Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor sowie die optimale Darreichungsform gefunden (30). Damit waren für Lumacaftor/Ivacaftor im Patientenkollektiv im zu bewertenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten wie sie für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (19, 114), Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren (18) bzw. Patienten ab 12 Jahren (27) gezeigt werden konnten.

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

Kriterium 2: Der natürliche Verlauf der CF ist in Patienten mit den gleichen Mutationen vergleichbar

Die CF ist eine genetisch bedingte, multisystemische, chronisch progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen und Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (120).

Die Kleinkinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes haben die gleiche krankheitsverursachende Mutation (homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen) wie die älteren Populationen im Indikationsgebiet, sie unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren (vorliegendes Anwendungsgebiet) und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (19, 114), Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren (18) bzw. Patienten ab 12 Jahren (27).

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

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden ausgeprägter je älter ein Patient wird (44, 45). Bei den Kleinkindern im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (18, 19, 27, 114). Organstörungen liegen bereits im Kleinkindalter vor, ihre

Symptomatik ist meist nicht so ausgeprägt wie bei älteren Kindern und häufig sind die Organstörungen im Kleinkindalter noch reversibel, werden jedoch im weiteren Krankheitsverlauf irreversibel. Erfolgt eine kausale Therapie der CF im frühen Alter, kann die Progression gebremst und irreversible Organfunktionsverluste können vermieden werden.

Dennoch sind auch schon bei Kleinkindern (wie im vorliegenden Anwendungsgebiet) bereits deutliche Symptome und Manifestationen der CF zu erkennen. Pankreasdysfunktion (33) und damit verbunden ein schlechter Ernährungsstatus (35-37) sind in einem frühen Krankheitsstadium die wesentlichen klinischen Manifestationen, aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (40, 41) und Lebererkrankung (39) sind bereits früh präsent. Dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie FE-1, für diese Patienten reduziert (121, 122), die Marker für Pankreasgewebstress, wie IRT (123, 124) sind hingegen erhöht. Auch der Marker für eine Darmentzündung FC liegt in diesem Alter schon erhöht vor (98), welcher mit Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert ist (24).

Nach dem ersten Lebensjahr manifestiert sich die CF in Abhängigkeit vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (44).

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Der Krankheitsverlauf an sich ist wiederum bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, vergleichbar.

Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor sind bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation zwischen unterschiedlichen Altersgruppen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX16-809-122 für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Eine kurze Übersicht der Studienergebnisse findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-71.

Darüber hinaus wird zur Bewertung des Zusatznutzens die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit der gleichen Mutation wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert.

Tabelle 4-71: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX16-809-122

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
Morbidität		
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,04±0,55 [-0,14; 0,22]
Absolute Veränderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,04±0,53 [-0,13; 0,22]
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,06±0,33 [-0,05; 0,17]
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	0,07±0,52 [-0,11; 0,24]
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	-29,1±13,5 [-34,8; -23,4]
	durchschnittliche Änderung bis Woche 24 ± SD [95%-KI]	-31,3±13,0 [-35,8; -26,9]
Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	73,1±112,6 [29,4; 116,8]
Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum	mittlere Änderung ±SD [95%-KI]	-295,5±329,9 [-416,6; -174,5]
Absolute Veränderung der Lipase im Serum	mittlere Änderung ± SD [Min; Max]	-26,77±53,92 [-207,0; 77,0]
Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum	mittlere Änderung ± SD [Min; Max]	-2,1±5,3 [-14; 13]
Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin	mittlere Änderung ± SD [95%-KI]	-106,63±186,98 [-180,60; -32,66]
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation bis Woche 24	n/N (%)	9/46 (19,6)
Anzahl pulmonaler Exazerbationen pro Patientenjahr	MW±SD	0,6±1,5
Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen bis Woche 24	n/N (%)	3/46 (6,5)
Anzahl Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr	MW±SD	0,2±0,7
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	n/N (%)	0/46 (0)

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	44/46 (95,7)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	n/N (%)	5/46 (10,9)
Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4)	n/N (%)	2/46 (4,3)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten	n/N (%)	1/46 (2,2)
Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (≥10%)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	30/46 (65,2)
PT: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	n/N (%)	10/46 (21,7)
PT: Infektion der oberen Atemwege	n/N (%)	6/46 (13,0)
PT: Ohreninfektion	n/N (%)	5/46 (10,9)
PT: Virale Infektion der oberen Atemwege	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	n/N (%)	22/46 (47,8)
PT: Husten	n/N (%)	16/46 (34,8)
PT: Rhinorrhoe	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	n/N (%)	20/46 (43,5)
PT: Erbrechen	n/N (%)	8/46 (17,4)
PT: Obstipation	n/N (%)	5/46 (10,9)
SOC: Untersuchungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	15/46 (32,6)
PT: Pseudomonas-Test positiv	n/N (%)	5/46 (10,9)

Endpunkte	Effekt (Studie VX16-809-122, N=46 ^a)	
	n/N (%)	n/N (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	n/N (%)	11/46 (23,9)
PT: Fieber	n/N (%)	10/46 (21,7)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	n/N (%)	10/46 (21,7)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	n/N (%)	6/46 (13,0)
Anzahl der Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT ($\geq 5\%$)		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	3/46 (6,5)
PT: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	n/N (%)	3/46 (6,5)
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse		
Erhöhte Transaminasewerte	n/N (%)	4/46 (8,7)
Respiratorische Symptome	n/N (%)	1/46 (2,2)
Respiratorische Ereignisse	n/N (%)	1/46 (2,2)
a: Anzahl eingeschlossener Patienten in die Studie VX16-809-122, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX16-809-122 (13)		

Morbidität

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter

Die z-Scores des BMI, des Körpergewichts, der Körpergröße und des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße sind Parameter, die bei (Klein-)Kindern herangezogen werden, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen. In der Studie VX16-809-122 zeigten sich zu Baseline die Wachstumsparameter der Kleinkinder normal und blieben über die Behandlungsphase erhalten. Die mittlere absolute Änderung des BMI z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,04 (SD: 0,55, [95%-KI]: [-0,14; 0,22]), die mittlere absolute Änderung des Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,04 (SD: 0,53, [95%-KI]: [-0,13; 0,22]), die mittlere absolute

Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,06 (SD: 0,33, [95%-KI]: [-0,05; 0,17]) und die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 betrug 0,07 (SD: 0,52, [95%-KI]: [-0,11; 0,24]). Dies spricht insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie und entspricht den Empfehlungen der S3-Leitlinie für Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren, dass hinsichtlich des Ernährungszustandes das Längen-Soll-Gewicht das 50. Perzentil nicht unterschreiten sollte (4). Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention eine Stabilisierung oder gar Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden können, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Die frühzeitige Aufrechterhaltung der Wachstumsparameter im Normbereich und das damit einhergehende Verhindern von Entwicklungsstörungen im Rahmen der CF stellt ein wichtiges Therapieziel dar (14-17).

Auch in der Patientenpopulation der Kinder mit homozygoter *F508del*-Mutation im Alter von 2 bis 5 Jahren (RCT VX16-809-121) und der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren (RCT VX14-809-109) konnte unter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor innerhalb der RCT-Studien hinsichtlich der Wachstumsparameter eine Stabilisierung bzw. Verbesserung erzielt werden (18, 19).

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher, patientenrelevanter Parameter, der die Verbesserung der *CFTR*-Aktivität direkt belegt, und zeigt, dass Lumacaftor/Ivacaftor kausal wirkt. In der Studie VX16-809-122 zeigte die mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Baseline und Woche 24 eine Abnahme um 29,1 mmol/L (SD: 13,5, [95%-KI]: [-34,8; -23,4]). Mit dieser wesentlichen Senkung der Schweißchlorid-Konzentration erreichen die Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren nach 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor Werte, die im Mittel nur noch gering oberhalb des diagnostischen Schwellenwertes für eine pathologische Chlorid-Konzentration im Schweiß liegen (60 mmol/L), obwohl sie zu Baseline mit einer mittleren Schweißchlorid-Konzentration von 104,2 mmol/L (SD: 7,7) deutlich pathologische Werte aufwiesen. Damit sind diese prä-post-Behandlungseffekte auch klinisch relevant.

Eine deutliche Verbesserung dieses Parameters im Mittel in ähnlicher Größenordnung wie für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF des zu bewertenden Anwendungsgebietes wurde ebenso bei Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation im Alter von 6 bis <12 Jahren (RCT VX14-809-109: -21,66 mmol/L) sowie von 2 bis 5 Jahren (RCT VX16-809-121: -25,61 mmol/L) erreicht (18, 19).

Die rapide und nachhaltige Senkung der Werte dieses Surrogatparameters über die verschiedenen Altersstufen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor. Durch die frühe Intervention können Verbesserungen in der Schweißchlorid-Konzentration erreicht werden, die auf eine kausale Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor schließen lassen, welche langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beiträgt.

Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 (FE-1)

Die FE-1 ist ein wichtiger Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende Manifestation der CF gilt (20). In der Studie VX16-809-122 lagen zu Baseline die Werte der FE-1 aller Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit valider Messung unterhalb des etablierten Schwellenwertes von 200 mg/kg für eine exogene pankreatische Insuffizienz, der Großteil der Patienten wies zu Baseline sogar eine schwere Pankreasinsuffizienz (<50 mg/kg) auf (der mittlere Wert lag bei 9,7 mg/kg [SD: 8,1]). Bei 5 Patienten (17,2%) wurden zu Woche 24 Werte ≥ 200 mg/kg beobachtet. Der deutliche Anstieg der FE-1 um 73,1 mg/kg (SD: 112,6, [95%-KI]: [29,4; 116,8]) im Mittel weist besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ansonsten bisher als irreversibel galt.

Auch in der Patientenpopulation der Kinder mit homozygoter *F508del*-Mutation im Alter von 2 bis 5 Jahren konnte unter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der RCT-Studie (RCT VX16-809-121) hinsichtlich der FE-1 (+49,25 mg/kg) eine deutliche Verbesserung erzielt werden (19). Diese Verbesserung der Pankreasfunktion sei laut ärztlicher Fachvertreter (bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 5 Jahren) ein Durchbruch in der Therapie und besonders dann erfolgversprechend, wenn so frühzeitig wie möglich mit der Behandlung begonnen werden kann (21). Damit kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie VX16-809-122 konstatiert werden, dass die Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor – bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu der älteren Population der 2- bis 5-Jährigen – vorhanden ist. Außerdem kann mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF ein früherer Therapiebeginn realisiert werden.

Üblicherweise kehrt aufgrund des progressiven Charakters der CF bereits verloren gegangene Pankreasfunktion nicht wieder. Somit sprechen die Ergebnisse für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch diesen im Krankheitsverlauf frühzeitigen Einsatz einer kausalen Therapie, was hinsichtlich der Langzeitperspektive für die Patienten ein entscheidendes Ergebnis ist.

Absolute Veränderung der Marker für Gewebestress: immunreaktives Trypsinogen (IRT) im Serum, Lipase im Serum und pankreatische Amylase im Serum

Das Enzym IRT ist ein wichtiger Marker für Gewebestress des Pankreas und wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings untersucht (22). Auf eine Reduktion von Pankreasgewebeschäden unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor lässt die deutliche Abnahme der IRT-Messwerte im Serum um 295,5 $\mu\text{g/L}$ (SD: 329,9, [95%-KI]: [-416,6; -174,5]) im Mittel schließen. Diese sehr ausgeprägte Änderung verweist, ebenfalls wie die Verbesserung der FE-1-Werte, auf die niemals mit einer der symptomatischen Therapien erreichte Erholung der Pankreasfunktion. Erwartungsgemäß können diese positiven Entwicklungen langfristig für die Kleinkinder einen multifaktoriellen Vorteil für die körperliche Entwicklung, Ernährungssituation und damit u. a. auch der Lungenfunktion nach sich ziehen.

Eine Reduktion des Pankreasgewebstress durch Lumacaftor/Ivacaftor, erkennbar durch die hier gezeigte Senkung des IRT, ist in dieser Population von Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren auch als klinisch relevant einzuschätzen.

Auch bei der Lipase im Serum und pankreatischen Amylase im Serum, die als sensitive Diagnosemarker im Blut zur Identifizierung von Gewebstress und Entzündungen des Pankreas gelten (23), zeigten sich bei der mittleren absoluten Änderung zwischen Baseline und Woche 24 eine Abnahme der Lipase im Serum um 26,77 U/L (SD: 53,92, [Min; Max]: [-207,0; 77,0]) und der pankreatischen Amylase im Serum um 2,1 U/L (SD: 5,3, [Min; Max]: [-14; 13]). Erhöhte Messwerte deuten auf eine Entzündung des Pankreas hin.

Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin (FC)

Es gibt zunehmend Evidenz, dass Darmentzündungen eine wichtige Rolle bei der CF spielen, deren Bedeutung bedingt durch die höhere Lebenserwartung von CF-Patienten zukünftig weiter zunehmen wird. FC ist ein zuverlässiger und einfach zu bestimmender Marker, der mit der Migration von Granulozyten durch die Darmwand (als Zeichen der Darmentzündung) korreliert; somit zeigen hohe FC-Messwerte Anzeichen für Entzündungsprozesse im Darm (24, 25). Studien deuten darauf hin, dass das FC auch systemische Entzündungen anzeigt und mit Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert ist (24, 25). Durch die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich in der Studie VX16-809-122 für den Großteil der Patienten eine Verbesserung des FC, die im Mittel mit Werten weit über dem oberen Normwert (von 50 mg/kg) starteten; die mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 betrug 106,63 mg/kg (SD: 186,98, [95%-KI]: [-180,60; -32,66]). Dies deutet auf eine Verbesserung der Darmentzündung hin.

Pulmonale Exazerbationen/CF-bedingte Hospitalisierungen

In Hinblick auf pulmonale Exazerbationen trat bei 19,6% aller Patienten in der Studie VX16-809-122 eine Exazerbation auf. Eine CF-bedingte Hospitalisierung trat während der 24 Wochen Behandlung in der Studie bei 3 Patienten (6,5%) auf.

Bei Patienten mit CF im Alter ab 2 bis 5 Jahren waren die annualisierten Ereignisraten unter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (RCT VX16-809-121: 0,75 pulmonale Exazerbationen pro Patientenjahr und 0,14 Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr (26)) vergleichbar mit den annualisierten Ereignisraten bei Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren (Studie VX16-809-122: 0,6 pulmonale Exazerbationen pro Patientenjahr und 0,2 Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr). Bei den Patienten mit CF im Alter von 6 bis <12 Jahren (RCT VX14-809-109 (18)) war die Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Exazerbationen (19,4%) sowie durch pulmonale Exazerbationen bedingte Hospitalisierungen (7,8%) ebenso vergleichbar mit der Population im Alter ab 1 bis <2 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei Patienten ab 12 Jahren ist bereits ein höherer Anteil an pulmonalen Exazerbationen (RCT VX12-809-103: 30,2%, RCT VX12-809-104: 28,9% (27)) sowie durch pulmonale Exazerbationen bedingte Hospitalisierungen (RCT VX12-809-

103: 9,3%, RCT VX12-809-104: 10,7% (27)) als bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren zu verzeichnen, was auf das Kontinuum des progressiven Krankheitsverlaufs hindeutet.

Das Auftreten von frühen Exazerbationen bereits im Alter von unter 2 Jahren unterstreicht die Notwendigkeit einer möglichst frühen Intervention, um eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion sowie eine Lebensverkürzung zu vermeiden. Die Ergebnisse von Merlo et al. (2022) belegen am Beispiel von Ivacaftor, dass ein früher Therapiebeginn mit einer besser erhaltenen Lungenfunktion assoziiert ist, die bei einem späteren Therapiebeginn nicht vollständig wiederhergestellt wird (28, 29). Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann in dieser Hinsicht das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“, das auch der G-BA als bedeutend einstuft, erreicht werden (16, 21).

Mortalität

Bei den Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren der Studie VX16-809-122 (Teil B) sowie bei den älteren Populationen (Patienten ab 12 Jahren [RCT VX12-809-103 und RCT VX12-809-104], Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren [RCT VX14-809-109] sowie Patienten von 2 bis 5 Jahren [RCT VX16-809-121]) gab es keine Todesfälle (18, 19, 27).

Sicherheit/Verträglichkeit

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der Studie VX16-809-122 zeigten sich keine auffälligen Abweichungen bei den Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren im Vergleich zu den älteren Populationen (Patienten ab 12 Jahren [RCT VX12-809-103 und RCT VX12-809-104], Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren [RCT VX14-809-109] sowie Patienten von 2 bis 5 Jahren [RCT VX16-809-121]) (18, 19, 27), sodass für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Für die UE von besonderem Interesse (erhöhte Transaminasewerte, respiratorische Symptome und Ereignisse) stellen die Häufigkeiten bei einer Behandlungsdauer von einem halben Jahr unter weitgehenden Alltagsbedingungen sogar eine sehr niedrige Rate dar, die das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren unterstreicht.

Fazit zum Evidenztransfer

Die CF ist eine progressive, multisystemische Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation von Krankheitslast, deren Geschwindigkeit von der zugrundeliegenden Mutation bestimmt ist. Die genetische Grunderkrankung am *CFTR*-Gen ist im Indikationsgebiet für alle Altersgruppen identisch und führt zu einem gestörten Transport der Chloridionen. Durch den *CFTR*-Korrektor-Effekt von Lumacaftor (31) und den *CFTR*-Potentiator-Effekt von Ivacaftor (32) kommt es zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen unabhängig vom Alter.

Zusammengefasst zeigt sich, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen mit der gleichen Mutation (homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen) aber unterschiedlichen Altersklassen erfüllt sind: Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren

(vorliegendes Anwendungsgebiet) und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren bzw. Patienten ab 12 Jahren. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Altersklassen zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor. Ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung ist zudem gegeben, da die zVT sowohl für Kleinkinder ab 1 Jahr als auch für Patientinnen und Patienten ab 2, 6 und 12 Jahren identisch ist (BSC). Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe sind außerdem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX16-809-121 bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sowie der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Patienten ab 12 Jahren ist daher möglich und angezeigt.

Auch die EMA hat die Studie VX16-809-122 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf die hier vorliegenden Kleinkinder herangezogen. Die EMA stellt fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren (bzw. 6 Jahren sowie ab 12 Jahren) und der Studie für Kleinkinder ab 1 Jahr, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor vorliegen (30). Die drei bisherigen Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, führten jeweils zur Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA (in chronologischer Reihenfolge): eines beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren (10) und eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren (11) und im Alter von 2 bis 5 Jahren (8, 12). Grundlage für den Nachweis eines Zusatznutzens waren jeweils Ergebnisse direkter Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor und der zVT BSC (18, 19, 27). Für die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren beruht der Zusatznutzen auf einem Vorteil im BMI z-Score sowie den Ergebnissen der älteren Populationen.

Die Daten der nicht-vergleichenden Studie VX16-809-122 zeigen überzeugend, dass die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren dazu geeignet ist, sehr gut vergleichbare, positive, patientenrelevante Effekte hinsichtlich Wirksamkeit und zur Sicherheit/Verträglichkeit, wie sie bei Kindern ab 2 Jahren belegt wurden, zu erreichen. Dies, obwohl sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt in der Population der Kleinkinder messen lässt. Ältere Patienten haben aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung eine schlechtere Ausgangslage. Damit liegen sehr gute Argumente für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von älteren Patienten auf Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren vor, die gestützt auf die Evidenz der hier dargestellten nicht-vergleichenden Studie VX16-809-122 im Folgenden zusammengefasst werden.

Zusammenfassende Diskussion zum Zusatznutzen der Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind:

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der relativ kurzen Lebenserwartung von CF-Patienten, besteht generell im Indikationsgebiet und besonders für die Kleinkinder in der hier relevanten Indikationserweiterung im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

Bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, schreitet aufgrund des fast vollständigen Fehlens der *CFTR*-Funktion die CF-Erkrankung sehr schnell voran. Bisher stehen für Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, ausschließlich symptomatische Therapien im Sinne einer BSC zur Verfügung. Daher besteht ein bisher nicht gedeckter hoher medizinischer Bedarf für diese Patientenpopulation. Ein frühestmöglicher Behandlungsbeginn mit einem *CFTR*-Modulator, der den zugrundeliegenden Defekt adressiert, hat den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten.

Die Daten der Studie VX16-809-122 zeigen, dass Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat. Mit Lumacaftor/Ivacaftor steht für diese Patientenpopulation erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag: Durch das Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor profitiert der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus.

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb gerade ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn von Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, mit Lumacaftor/Ivacaftor weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 1 bis <2 Jahren hinaus wirksam werden.

Die klinische Manifestation der CF beginnt häufig bereits intrauterin. Die bereits frühzeitig auftretenden Organschäden progredieren unbehandelt bis hin zu irreversiblen Schäden. Die Symptome werden aufgrund des Kontinuums der Krankheitsprogression ausgeprägter je älter ein Patient wird. Die meisten Säuglinge haben eine erhöhte Schweißchlorid-Konzentration, messbare pulmonale Manifestationen und eine exokrine Pankreasinsuffizienz (33), die auf eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse in utero zurückzuführen ist (34). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (33, 35-37). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (38). Auch Lebererkrankungen (39) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (40, 41) sind bereits früh präsent.

Irreversible Veränderungen der Lunge, wie Vernarbungen oder Bronchiektasen, können sich bereits im Säuglingsalter manifestieren und mit zunehmendem Alter zu Lungenentzündungen und strukturellen Lungenschäden führen (42). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar; es kommt zu Bronchiektasen, die häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet werden, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping, durch Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen wegen starker Erhöhung des intrathorakalen Drucks) und eine durch Entzündungen und Infektionen der Lunge bedingte Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) (41, 43-45). Das Ziel des möglichst frühen Therapiebeginns ist es, dem durch die CF unausweichlichen Abfall der Lungenfunktion vorzubeugen, oder zumindest deutlich zu verlangsamen. Dies wiederum ist mit einer längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität (46) und einer verbesserten Lebenserwartung (46-49) assoziiert worden.

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (50, 51). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (35, 52). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (53), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (38, 54) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung zu Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind; Vorgangsnummer 2021-10-01-D-733) von der AGAM/FGM/GPP, AG Cystische Fibrose bestätigt (15): „[...] **Zum BMI kann ich sagen, dass lange bekannt ist, dass es eine sehr gute Korrelation zwischen dem BMI und der Lungenfunktion bei Menschen mit Mukoviszidose gibt. Das heißt, je besser der Ernährungszustand, desto besser ist die Lungenfunktion und auch das Überleben der Patienten. Im Kindesalter ist es so, dass, wenn man es schafft, den BMI frühzeitig in den Normbereich zu bewegen, es gut möglich ist, ihn dort zu halten und damit die Voraussetzungen für die Patienten für ihr weiteres Leben möglichst gut zu setzen [...].**“

Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien, wie z. B. Inhalationen, geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikation des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder bereits ab dem 1. Lebensjahr, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten zu.

Zu den bereits belegten positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, kamen bereits mit den Indikationserweiterungen für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren (11) und für Kinder im

Alter von 2 bis 5 Jahren (8, 12) zusätzliche positive Effekte hinzu, die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung langfristig erhöhen bzw. verbessern werden. Der Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde durch den G-BA als beträchtlich bewertet (10). Die Ergebnisse der klinischen Studien für die (Klein)Kinder im Alter von 2 bis <12 Jahren konnten mittlerweile mit Daten des Versorgungsalltags bestätigt werden. Für die Patientenpopulation ab 2 Jahren liegen die finalen Ergebnisse einer Post Authorization Safety Study (PASS, Studie VX14-809-108) vor. Im Ergebnis zeigt sich eine sehr gute, mit BSC vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor in der Gesamtpopulation (alle Altersgruppen) sowie Vorteile hinsichtlich der Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen sowie geringere Raten an pulmonalen Exazerbationen (125). Die hier relevante Indikationserweiterung für Kleinkinder bereits im Alter ab 1 bis <2 Jahren fügt dieser kausalen Behandlungsoption einen weiteren wichtigen Schritt hinsichtlich eines möglichst frühen Behandlungsbeginns bei. Damit kann für diese Patienten noch besser verhindert werden, dass sich irreversible strukturelle Schädigungen entwickeln und somit eine lebenslange, bessere Lebensqualität durch verminderte Symptome erreicht wird.

Auch die Ergebnisse einer Überlebenszeit-Modellierung, die sowohl auf Studiendaten mit Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten beruht, zeigt, dass die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Anhand der Modellierung kann verdeutlicht werden, dass je früher im Leben eines CF-Patienten eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wird, desto größer der resultierende Zugewinn an Lebenszeit ist (55). Eine aktuelle Modifikation des Modells von Rubin et al. (2019) ermöglicht, Schätzwerte für CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren zu ermitteln (56). Für Patienten mit einem Beginn ihrer Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung ab dem 2. Lebensjahr ergibt das modifizierte Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von ca. 30,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung bei angenommener Therapiepersistenz von 100%) (56). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem 2. Lebensjahr weist in die Richtung eines **dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Gegenwärtig ist noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Lumacaftor/Ivacaftor (im Vergleich zu weitgehend vergleichbaren Patienten unter BSC) möglich und eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse einer Überlebenszeit-Modellierung auf den Versorgungsalltag übertragbar sind, besteht bei Modellierungen natürlicherweise. Jedoch ist die Größe des gezeigten Effektes der zu erwartenden Verlängerung der Überlebenszeit so ausgeprägt, dass hier die verbleibende Unsicherheit der Modellierung nicht den gesamten Effekt infrage stellen kann und damit eine Lücke in der Evidenz der Langzeitdaten geschlossen werden kann. Das Überlebenszeit-Modell wurde anhand von Daten mit einer Behandlungsdauer von immerhin fünf Jahren aus dem Versorgungsalltag (aus einer Langzeit-Sicherheitsstudie) für Ivacaftor überprüft. Die Vorhersage zur Überlebenszeit erwies sich als sehr gut übereinstimmend mit den Daten aus dem Versorgungsalltag (57). Auch die zweifache

Überprüfung des Modells hat gezeigt, dass sowohl die Faktoren im Modell (die für die relevanten Behandlungseffekte stehen) als auch die geschätzten dazugehörigen Regressionskoeffizienten über längere chronologische Zeiträume stabil bleiben (58, 59). Diese Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (58, 59) begrenzen somit die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse dieser vorgelegten Überlebenszeit-Modellierung.

Im Zusammenhang mit einem frühen Therapiebeginn ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (60), welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Lumacaftor/Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil besitzen (47, 61-64). Insbesondere für die schwer erkrankten Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

Neben der vorgelegten Evidenz zur prinzipiellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet finden Übertragbarkeitsargumente zum Nachweis des Zusatznutzens Anwendung, da keine vergleichende Studie gegenüber der zVT vorliegt. Es ist zu berücksichtigen, dass der weitere Verlauf der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor durch die Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, bereits bekannt ist und vom G-BA durch die Anerkennung eines Zusatznutzens jeweils bewertet wurde (8, 10-12).

Gerade Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation sind besonders schwer betroffen, wie auch in der mündlichen Anhörung zu Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind; Vorgangsnummer 2021-10-01-D-733) von der AGAM/FGM/GPP, AG Cystische Fibrose bestätigt wurde (15): „[...] die homozygote $\Delta F508$ bringt obligat eine klassische Verlaufsform mit sich, wo bereits im **Säuglingsalter Symptome auftreten** [...]“. Aus diesem Grund betont die AGAM/FGM/GPP, AG Cystische Fibrose, dass für diese Patienten ein früher Behandlungsbeginn von besonderer Bedeutung ist: „[...] Was im Vorschulalter verloren geht, kann der überwiegende Teil der Kinder nicht aufholen. Das ist ein starkes Argument für ein frühzeitiges Eingreifen insbesondere im Zusammenhang mit der Lungenfunktion [...]“ (15).

In der Zusammenschau liegen eine identische genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie sowie ein progredienter Krankheitsverlauf vor. Hinzu kommt, dass ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn eine besondere Bedeutung hat und klinische Studien in dieser Altersgruppe in der Durchführung eingeschränkt sind. Daher geht

Vertex von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens – insbesondere bezüglich des BMI z-Scores – von Lumacaftor/Ivacaftor für ältere Patienten auf die Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit derselben Mutation aus. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der Studie VX16-809-122), die sich trotz des Fehlens einer Vergleichsgruppe als vergleichbar zu den Effekten bei Patienten ab 2 Jahren erwiesen haben,
 - den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früheren Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 1. Lebensjahr
- und
- den vom G-BA im Indikationsgebiet für Lumacaftor/Ivacaftor bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten ab dem 12. Lebensjahr und dem für die Indikationserweiterung für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren und für Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren festgestellten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	nicht quantifizierbar
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT vorgelegt werden.

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

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, liegt eine einarmige Studie (VX16-809-122) vor. Die Studie VX16-809-122 bildet die zentrale Datenbasis für die Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor. Diese Studie bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

Da für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die gleichen Mutationen im *CFTR*-Gen (homozygot *F508del*) vorliegen, wie in den beiden früher bewerteten Anwendungsgebieten für Patienten ab 12 Jahren, für Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren, sowie für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen aus den früheren Bewertungen plausibel. Dies gilt vor allem auch deshalb, da hier für diese Indikationserweiterung Kleinkinder mit CF im Alter ab 1 bis <2 Jahren einbezogen sind und es als allgemein akzeptiert gilt, dass ein Behandlungsbeginn der CF so früh wie möglich anzustreben ist, um Organ- und Gewebeschädigungen für CF-Patienten im Verlauf bestmöglich zu verhindern bzw. zu reduzieren. Der Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete für Patienten ab 12 Jahren sowie für Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren wurde jeweils anhand RCT von hoher Qualität begründet, welche den direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit der zVT BSC ermöglichen (10, 11). Für das Anwendungsgebiet der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basierte der Zusatznutzen ebenfalls auf einer direkt-vergleichenden RCT sowie den Ergebnissen der RCT in den Populationen im Alter von 6 bis <12 Jahren und ab 12 Jahren (12).

Darüber hinaus wird in der Diskussion im Abschnitt 4.4.2 auf eine Modellierung zur Mortalität, eingegangen und dessen Ergebnisse im Kontext der bisher erwähnten Studien für die summarische Nutzenbewertung diskutiert. Dieses Modell stützt sich sowohl auf Studiendaten mit Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag

von CF-Patienten und ermittelt in einem darauf aufbauenden Modell durch Extrapolation den zu erwartenden Lebenszeit-Zugewinn für CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren bei einem frühen Behandlungsbeginn und lebenslanger Fortsetzung der Behandlung.

Die dargelegten Daten bilden eine umfassende Evidenzbasis für die vorliegende Fragestellung.

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 vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

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

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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.

Für die Studie VX16-809-122, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

Die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration wird – wie in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert – als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich der Morbidität eingestuft.

Die folgenden Endpunkte werden nicht als Surrogatendpunkte, sondern als Prädiktoren für die Mortalität und eine bessere Lungenfunktion bei CF aufgefasst.

Der z-Score des Körpergewichts als Prädiktor für Mortalität bei CF

Der z-Score für das Körpergewicht gilt als bedeutender Prädiktor für die Mortalität. In der Arbeit von Liou et al. (2001) (126) zeigte sich dieser z-Score des Körpergewichts mittels zweier multivariater Modelle als signifikanter Parameter in beide Richtungen – sowohl für das Überleben (Odds Ratio: 1,50) als auch für die Mortalität (Hazard Ratio: 0,75).

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

Gemäß Machogu et al. (2015) ist sowohl der Ernährungsstatus bei Kindern mit CF im Alter von zwei Jahren als auch anhaltendes Wachstum mit der Lungenfunktion bei Kindern mit CF im Alter von sechs Jahren assoziiert. In der Arbeit wurde gezeigt, dass Kinder mit einem Körpergewicht zu Körpergröße Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Status

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

von $\geq 50\%$ einen höheren Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second; FEV_{1%}) erreichen (127).

BMI als Prädiktor für Mortalität bei CF

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

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. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl International. 2017;114(33-34):564-74.
2. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-78.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/026-023.html>. [Zugriff am: 09.05.2023]
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. 2020.
5. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. Article in Press. Journal of Cystic Fibrosis. 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2012-B-050). 2012.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII –

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5336/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
10. 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. [Zugriff am: 28.04.2023]
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8361/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
 13. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Clinical Study Report - Protocol VX16-809-122. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2022.
 14. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. S1-Leitlinie: Mukoviszidose (zystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-733). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Februar 2022. Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-743/2022-02-07_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor-D-733.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
 17. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008;108(5):832-9.

18. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Modul 4 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 30. Januar 2018.
19. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Modul 4 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - 27. September 2021.
20. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;145(3):322-6.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Stenographisches Wortprotokoll. 24. Juni 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.2016 B1 - zuletzt geändert am 21. April 2022 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 22.06.2022 B3 -in Kraft getreten am 23. Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL_2022-04-21_iK-2022-06-23.pdf. [Zugriff am: 08.04.2023]
23. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt.* Jg. 104. Heft 25. A 1832-42. 22. Juni 2007.
24. Talebi S, Day AS, Khadem Rezaiyan M, Ranjbar G, Zarei M, Safarian M, et al. Fecal Calprotectin and Phenotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;25(1):1-12.
25. Lazzarotto ES, Vasco JFM, Führ F, Riedi CA, Filho NAR. Systematic review on fecal calprotectin in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J).* 2022.
26. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2023.
27. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Modul 4 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 10. Dezember 2015.
28. Merlo C, McGarry LJ, Thorat T, Nguyen C, DerSarkissian M, Muthukumar A, et al. WS17.03 Initiating ivacaftor (IVA) at younger vs older ages improves pulmonary outcomes in people with cystic fibrosis (pwCF): a long-term real-world study. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2022;21:S33-S4.
29. Merlo C, McGarry LJ, Thorat T, Nguyen C, DerSarkissian M, Muthukumar A, et al. Oral presentation: Initiating Ivacaftor (IVA) at Younger vs Older Ages Improves

- Pulmonary Outcomes in People With Cystic Fibrosis (pwCF): A Long-Term Real-World Study. Presented at the 45th European Cystic Fibrosis Conference (ECFS), 8-11 June 2022, Rotterdam, the Netherlands 2022.
30. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/95868/2023. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and a variation including an extension of indication. Orkambi. 2023.
 31. European Medicines Agency (EMA). EPAR Orkambi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
 32. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg Filmtabletten - Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2022.
 33. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(4):808-12.e1.
 34. Rayment JH, Asfour F, Rosenfeld M, Higgins M, Liu L, Mascia M, et al. A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022.
 35. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics.* 2001;107(1):1-13.
 36. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(1):161-6.
 37. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(3):578-85.
 38. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2008. S. 593-604.
 39. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):69-74.
 40. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
 41. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8 e1.
 42. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(12):1567-75.
 43. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.
 44. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):147-57.
 45. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.

46. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
47. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
48. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
49. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
50. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(6):1442-50.
51. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(3):530-5 e1.
52. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(7):648-55.
53. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000;137(3):374-80.
54. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):75-81.
55. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466618820186.
56. IQVIA. Analysis of predicted survival in CF patients homozygous for the F508del mutation treated with Orkambi® for Germany, Version 2.0. 2021.
57. McGarry L, Lopez A, Chandler C, Pelligra C, Alkhateeb Z, Rubin, J., Liou T. Validation of modeled 5-year survival outcomes among patients with cystic fibrosis treated with the CF transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using US CF Foundation Patient Registry data. International Society of Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR); May, 16-20, 2020; Orlando, Florida 2020.
58. Liou TG, Adler FR. WS18.4 Five-year survivorship in cystic fibrosis: Outcomes improve but the disease remains the same. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14:S33.
59. Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, Adler FR. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep*. 2020;10(1):6602.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf. [Zugriff am: 11.04.2023]
61. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S57-63.

62. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.
63. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the U. K. Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
64. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(5):342-9.
65. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis (2020). Fourth edition - November 2020. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. [Zugriff am: 02.05.2023]
66. 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. [Zugriff am: 02.05.2023]
67. Kuczarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002(246):1-190.
68. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
69. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
70. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - < 24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.04.2023]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Wirkstoff: Ivacaftor (D-500) Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am

21. April 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
77. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(1):50-9.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 107. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A11-17. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf?rev=117386. [Zugriff am: 25.04.2023]
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 988. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-64. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3862/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-562.pdf. [Zugriff am: 25.04.2023]
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 987. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-63. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf. [Zugriff am: 25.04.2023]
81. 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. Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.04.2023]
82. 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. Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.04.2023]
83. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):714-23.
84. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):580-6.
85. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 17. September 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 02.05.2023]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss - hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481). Stenographisches Wortprotokoll. 07. Januar 2020. Verfügbar unter: www.g-ba.de/downloads/91-1031-486/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-481.pdf [Zugriff am: 28.04.2023]
87. Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Zemanick E, Mall M, McKone EF, et al. P694: Greater Reductions in Sweat Chloride With CFTR Modulator Use Are Associated With Improved Clinical Outcomes: Presented at the 36th Annual North American Cystic Fibrosis Conference of the Cystic Fibrosis Foundation, Philadelphia, US, 3-5 November 2022.
88. 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. [Zugriff am: 28.04.2023]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.04.2023]
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.04.2023]
91. 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. [Zugriff am: 28.04.2023]
92. Domínguez-Muñoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119-30.
 93. Rumman N, Sultan M, El-Chammas K, Goh V, Salzman N, Quintero D, et al. Calprotectin in cystic fibrosis. *BMC Pediatr*. 2014;14:133.
 94. Birch RJ, Peckham D, Wood HM, Quirke P, Konstant-Hambling R, Brownlee K, et al. The risk of colorectal cancer in individuals with mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene: An English population-based study. *J Cyst Fibros*. 2022.
 95. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
 96. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(3):304-8.
 97. Imanzadeh F, Kerami F, Hassanzad M, Hosseini A, Hajipour M, Khanbabae G, et al. The association of fecal calprotectin and respiratory exacerbation in cystic fibrosis patients. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):494.
 98. Roda J, Maia C, Almeida S, Oliveira RC, Ferreira R, Oliveira G. Faecal calprotectin and rectal histological inflammatory markers in cystic fibrosis: a single-centre study. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1).
 99. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-16.
 100. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
 101. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One*. 2013;8(4):e62917.
 102. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(6):569-77.
 103. Bresnick K, Arteaga-Solis E, Millar SJ, Laird G, LeCamus C. Burden of cystic fibrosis in children <12 years of age prior to the introduction of CFTR modulator therapies. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1).
 104. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*. 2013;68(7):643-51.
 105. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
 106. ClinicalTrials.gov. NCT03601637. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03601637>. [Zugriff am: 20.04.2023]

107. E. U. Clinical Trials Register (EU-CTR). 2017-004794-13. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004794-13. [Zugriff am: 20.04.2023]
108. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT03601637. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03601637>. [Zugriff am: 20.04.2023]
109. ClinicalTrials.gov. NCT04235140. A Phase 3, Open-label, and Rollover Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Lumacaftor/Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04235140>. [Zugriff am: 20.04.2023]
110. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT04235140. A Phase 3, Open-label, and Rollover Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Lumacaftor/Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04235140>. [Zugriff am: 20.04.2023]
111. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Anwendungsgebiet A - VX16-809-122. 2023.
112. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-reflection-paper-extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 02.05.2023]
113. Bundesministeriums der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V - Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2019. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/index.html>. [Zugriff am: 02.05.2023]
114. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Modul 4 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 8. Februar 2019.
115. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
116. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-63.
117. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.

118. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Stack JH, Straley KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(46):18843-8.
119. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016;27(3):424-33.
120. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg.). *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* 2000. S. 173-94.
121. Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiau JA, Borowitz D, Wilschanski M, Working group Cystic F, et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):169-77.
122. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):71-6.
123. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res*. 1986;20(3):209-13.
124. Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2):F118-22.
125. Kim C, Tian S, Zahigian R, Elbert A, Charman SC, Carr S, et al. Real-world effects of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in people with cystic fibrosis (pwCF): final results of a long-term safety study using US CF Foundation Patient Registry and UK CF Patient Registry data. *European Respiratory Journal*. 2022;60(suppl 66):712.
126. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
127. Machogu E, Cao Y, Miller T, Simpson P, Levy H, Quintero D, et al. Comparison of WHO and CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):378-83.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.04.2023	
Zeitsegment	1947 bis 24. April 2023	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Ivacaftor/	3.159
2	Ivacaftor*.mp.	4.475
3	Kalydeco*.mp.	403
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	820
5	873054-44-5.rn.	2.667
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4.574
7	exp Lumacaftor/	1.328
8	Lumacaftor*.mp.	2.279
9	(VX-809 or VX809 or VX 809).mp.	824
10	936727-05-8.rn.	1.130
11	7 or 8 or 9 or 10	2.362
12	6 and 11	1.946
13	exp ivacaftor plus lumacaftor/	1.084
14	Ivacaftor* plus lumacaftor*.mp.	1.085
15	(ivacaftor* and lumacaftor*).mp.	1.885
16	Orkambi*.mp.	408
17	13 or 14 or 15 or 16	1.914
18	12 or 17	1.974
19	exp Cystic Fibrosis/	87.178
20	(cystic adj2 fibrosis).mp.	102.988
21	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3.787
22	mucovisc#dosis.mp.	1.930
23	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	2.190
24	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	54
25	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	106.896
26	18 and 25	1.776

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 24. April 2023	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor*.mp.	1.244
2	Kalydeco*.mp.	54
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	182
4	873054-44-5.rn.	0
5	873054-44-5.mp.	4
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.293
7	Lumacaftor*.mp.	554
8	(VX-809 or VX809 or VX 809).mp.	193
9	936727-05-8.rn.	0
10	936727-05-8.mp.	1
11	7 or 8 or 9 or 10	628
12	6 and 11	466
13	Ivacaftor* plus lumacaftor*.mp.	1
14	(ivacaftor* and lumacaftor*).mp.	430
15	Orkambi*.mp.	72
16	13 or 14 or 15	443
17	12 or 16	477
18	exp Cystic Fibrosis/	39.637
19	(cystic adj2 fibrosis).mp.	57.397
20	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3.889
21	mucovisc#dosis.mp.	1.445
22	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1.746
23	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	26
24	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	62.079
25	17 and 24	465

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2023; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 18, 2023; 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;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.04.2023	
Zeitsegment	März 2023	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor*.mp.	486
2	Kalydeco*.mp.	53
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	100
4	873054-44-5.mp.	44
5	1 or 2 or 3 or 4	517
6	Lumacaftor*.mp.	150
7	(VX-809 or VX809 or VX 809).mp.	24
8	936727-05-8.mp.	7
9	6 or 7 or 8	160
10	5 and 9	151
11	(ivacaftor* plus lumacaftor*).mp.	16
12	(ivacaftor* and lumacaftor*).mp.	147
13	Orkambi*.mp.	28
14	11 or 12 or 13	156
15	10 or 14	160
16	exp Cystic Fibrosis/	2.469
17	(cystic adj2 fibrosis).mp.	6.600
18	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	122
19	mucovisc#dosis.mp.	40
20	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	73
21	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
22	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	6.742
23	15 and 22	135

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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

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

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

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.04.2023
Suchstrategie	orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR "VX 809") AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [Other Terms]
Treffer	62

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	20.04.2023
Suchstrategie	Orkambi OR ((ivacaftor OR kalydeco OR VX770 OR "VX 770" OR VX-770) AND (lumacaftor OR VX809 OR "VX 809" OR VX-809)) [Search Term]
Treffer	27

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	20.04.2023
Suchstrategie	ivacaftor AND lumacaftor OR orkambi OR ivacaftor AND VX-809 OR ivacaftor AND VX809 OR ivacaftor AND 936727-05-8 OR ivacaftor AND VX 809 OR lumacaftor AND VX-770 OR lumacaftor AND VX770 OR lumacaftor AND 873054-44-5 OR lumacaftor AND VX 770 OR lumacaftor AND kalydeco [Search Term]
Treffer	105 Treffer aus 63 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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

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

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

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(1)	Anonymous. 2015. Radical new treatments for cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood., 100(8):727	A1 Andere Population
(2)	Baatallah N.; Bitam S.; Martin N.; Serval N.; Costes B.; Mekki C.; Chevalier B.; Pranke I.; Simonin J.; Girodon E.; Hoffmann B.; Mornon J.-P.; Callebaut I.; Sermet-Gaudelus I.; Fanen P.; Edelman A.; Hinzpeter A. 2018. Cis variants identified in <i>F508del</i> complex alleles modulate <i>CFTR</i> channel rescue by small molecules. Human Mutation., 39(4) (pp 506-514)	A5 anderer Studientyp
(3)	Bali V.; Lazrak A.; Guroji P.; Matalon S.; Bebok Z. 2016. Mechanistic Approaches to Improve Correction of the Most Common Disease-Causing Mutation in Cystic Fibrosis. PLoS ONE., 11(5) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
(4)	Berkers G.; van Mourik P.; Vonk A.M.; Kruisselbrink E.; Dekkers J.F.; de Winter-de Groot K.M.; Arets H.G.M.; Marck-van der Wilt R.E.P.; Dijkema J.S.; Vanderschuren M.M.; Houwen R.H.J.; Heijerman H.G.M.; van de Graaf E.A.; Elias S.G.; Majoor C.J.; Koppelman G.H.; Roukema J.; Bakker M.; Janssens H.M.; van der Meer R.; Vries R.G.J.; Clevers H.C.; de Jonge H.R.; Beekman J.M.; van der Ent C.K. 2019. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. Cell Reports., 26(7) (pp 1701-1708.e3)	A1 andere Population
(5)	Boyle MP. Bell SC. Konstan MW. McColley SA. Rowe SM. Rietschel E. Huang X. Waltz D. Patel NR. Rodman D. 2014. Supplementary Appendix to "A <i>CFTR</i> corrector (lumacaftor) and a <i>CFTR</i> potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del <i>CFTR</i> mutation: a phase 2 randomised controlled trial.". Lancet respiratory medicine. Vol., 2(7):527-38	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(6)	Chin S.; Hung M.; Won A.; Wu Y.-S.; Ahmadi S.; Yang D.; Elmallah S.; Toutah K.; Hamilton C.M.; Young R.N.; Viirre R.D.; Yip C.M.; Bear C.E. 2018. Lipophilicity of the cystic fibrosis drug, ivacaftor (VX-770), and its destabilizing effect on the major CF-causing mutation: <i>F508del</i> s. <i>Molecular Pharmacology.</i> , 94(2) (pp 917-925)	A5 anderer Studientyp
(7)	Desch M. 2016. [Combined administration of lumacaftor and ivacaftor as a causal therapeutic approach]. [German]. <i>Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten.</i> , 39(1):42-4	A1 andere Population
(8)	Egan M.E. 2017. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor in a pediatric cohort homozygous for <i>F508del-CFTR</i> . <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.</i> , 195(7) (pp 849-850)	A8 anderer Publikationstyp
(9)	Elborn J. Wainwright CE. Ramsey B. Huang X. Margowda G. Waltz D. et al. 2014. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for <i>F508-DEL-CFTR</i> : the TRAFFIC Study. <i>Pediatric pulmonology.</i> , Vol.49 Suppl 38, pp.304	A1 andere Population
(10)	Elborn JS. Ramsey B. Boyle MP. Wainwright C. Konstan M. Huang X. et al. 2015. Lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> mutation. <i>Journal of cystic fibrosis.</i> , Vol.14 Suppl 1, pp.S1	A1 andere Population
(11)	Favia M.; Gallo C.; Guerra L.; De Venuto D.; Diana A.; Polizzi A.M.; Montemurro P.; Mariggio M.A.; Leonetti G.; Manca A.; Casavola V.; Conese M. 2020. Treatment of Cystic Fibrosis Patients Homozygous for <i>F508del</i> with Lumacaftor-Ivacaftor (Orkambi) Restores Defective <i>CFTR</i> Channel Function in Circulating Mononuclear Cells. <i>International journal of molecular sciences.</i> , 21(7) (no pagination)	A1 andere Population
(12)	Hanafin P.O.; Sermet-Gaudelus I.; Griese M.; Kappler M.; Ellemunter H.; Schwarz C.; Wilson J.; Tan M.; Velkov T.; Rao G.G.; Schneider-Futschik E.K. 2021. Insights Into Patient Variability During Ivacaftor-Lumacaftor Therapy in Cystic Fibrosis. <i>Frontiers in Pharmacology.</i> , 12 (no pagination)	A5 anderer Studientyp
(13)	Jones A.M. 2018. Royal society of medicine cystic fibrosis symposium 2017. <i>Paediatric Respiratory Reviews.</i> , 27 (pp 1)	A8 anderer Publikationstyp
(14)	Kondratyeva E.I.; Odinaeva N.D.; Sherman V.D.; Voronkova A.Yu.; Zhekaite E.K.; Pasnova E.V.; Kutsev S.I. 2022. FIRST RESULTS OF TREATMENT WITH TWO <i>CFTR</i> -MODULATORS FOR CYSTIC FIBROSIS IN CHILDHOOD. <i>Pediatriya - Zhurnal im G.N. Speranskogo.</i> , 101(3) (pp 98-105)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(15)	Labaste A.; Ohlmann C.; Mainguy C.; Jubin V.; Perceval M.; Coutier L.; Reix P.. 2017. Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 16(6) (pp 709-712)	A1 andere Population
(16)	Liu J.; Cami-Kobeci G.; Wang Y.; Khuituan P.; Cai Z.; Li H.; Husband S.M.; Sheppard D.N. 2015. The therapeutic potential of small-molecule modulators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (<i>CFTR</i>) Cl ⁻ channel. <i>RSC Drug Discovery Series</i> . 2015-January, (39) (pp 156-185)	A8 anderer Publikationstyp
(17)	Loukou I.; Moustaki M.; Sardeli O.; Plyta M.; Douros K. 2020. No association between alpha-tocopherol levels with pulmonary function or exacerbations in cystic fibrosis. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.</i> , 109(7) (pp 1489-1490)	A1 andere Population
(18)	Nau J.-Y. 2015. Cystic Fibrosis: toward a genetic treatment; <i>Clostridium difficile</i> versus <i>Clostridium difficile</i> . <i>Revue medicale suisse.</i> , 11(476) (pp 1210-1211)	A8 anderer Publikationstyp
(19)	Pettit R.S.; Fellner C. 2014. <i>CFTR</i> modulators for the treatment of cystic fibrosis. <i>P and T.</i> , 39(7) (pp 500-511)	A8 anderer Publikationstyp
(20)	Pope C.E.; Vo A.T.; Hayden H.S.; Weiss E.J.; Durfey S.; McNamara S.; Ratjen A.; Grogan B.; Carter S.; Nay L.; Parsek M.R.; Singh P.K.; McKone E.F.; Aitken M.L.; Rosenfeld M.R.; Hoffman L.R. 2021. Changes in fecal microbiota with <i>CFTR</i> modulator therapy: A pilot study. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 20(5) (pp 742-746)	A1 andere Population
(21)	Popowicz N.; Wood J.; Tai A.; Morey S.; Mulrennan S. 2017. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 16(3) (pp 392-394)	A1 andere Population
(22)	Pranke I.M.; Hatton A.; Simonin J.; Jais J.P.; Le Pimpec-Barthes F.; Carsin A.; Bonnette P.; Fayon M.; Stremmer-Le Bel N.; Grenet D.; Thumerel M.; Mazenq J.; Urbach V.; Mesbahi M.; Girodon-Boulandet E.; Hinzpeter A.; Edelman A.; Sermet-Gaudelus I. 2017. Correction of <i>CFTR</i> function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by <i>CFTR</i> modulators. <i>Scientific reports.</i> , 7(1) (pp 7375)	A5 anderer Studientyp
(23)	Pregel M.J. 2014. Small molecules that rescue <i>F508del CFTR</i> as cystic fibrosis therapies. <i>RSC Drug Discovery Series</i> . 2014-January, (38) (pp 230-254)	A8 anderer Publikationstyp
(24)	Ramalho A.S.; Forstova E.; Vonk A.M.; Ferrante M.; Verfailli C.; Dupont L.; Boon M.; Proesmans M.; Beekma J.M.; Sarouk I.; Cordero C.V.; Vermeule F.; De Boeck K. 2021. Correction of <i>CFTR</i> function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. <i>European Respiratory Journal.</i> , 57(1) (no pagination)	A5 anderer Studientyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(25)	Ramsey B. Boyle MP. Elborn J. Huang X. Marigowda G. Waltz D. et al. 2014. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for <i>F508DEL-CFTR</i> : TRANSPORT Study. <i>Pediatric pulmonology.</i> , Vol.49 Suppl 38, pp.305	A8 anderer Publikationstyp
(26)	Rayment J.H.; Asfour F.; Rosenfeld M.; Higgins M.; Liu L.; Mascia M.; Paz-Diaz H.; Tian S.; Zahigian R.; McColley S.A. 2022. A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age with Cystic Fibrosis Homozygous for <i>F508del-CFTR</i> . <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.</i> , 206(10) (pp 1239-1247)	A5 anderer Studientyp
(27)	Rehman A.; Ul-Ain Baloch N.; Janahi I.A. 2015. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del <i>CFTR</i> . <i>New England Journal of Medicine.</i> , 373(18) (pp 1783)	A8 anderer Publikationstyp
(28)	Schneider E.K.; McQuade R.M.; Carbone V.C.; Ortega F.R.; Wilson J.W.; Button B.; Saito A.; Poole D.P.; Hoyer D.; Li J.; Velkov T. 2018. The potentially beneficial central nervous system activity profile of ivacaftor and its metabolites. <i>ERJ Open Research.</i> , 4(1) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
(29)	Shanthikumar S.; Ranganathan S.; Neeland M.R. 2022. Ivacaftor, not ivacaftor/lumacaftor, is associated with lower pulmonary inflammation in preschool cystic fibrosis. <i>medRxiv.</i> , (no pagination)	A1 andere Population
(30)	Silverman E. 2015. Orkambi's Slick Unveiling Puts Insurers in a Bind. <i>Managed care (Langhorne, Pa.)</i> , 24(8) (pp 16-17)	A8 anderer Publikationstyp
(31)	Sommerburg O; Hammerling S; Schneider SP; Okun J; Langhans CD; Leutz-Schmidt P; Wielputz MO; Siems W; Graber SY; Mall MA; Stahl M. 2021. <i>CFTR</i> Modulator Therapy with Lumacaftor/Ivacaftor Alters Plasma Concentrations of Lipid-Soluble Vitamins A and E in Patients with Cystic Fibrosis. <i>Antioxidants.</i> , 10(3)	A5 anderer Studientyp
(32)	Thomassen J.C.; Mueller M.I.; Alejandro Alcazar M.A.; Rietschel E.; van Koningsbruggen-Rietschel S. 2018. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on glucose metabolism and insulin secretion in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 17(2) (pp 271-275)	A1 andere Population
(33)	Treggiari D; Kleinfelder K; Bertini M; Tridello G; Fedrigo A; Pintani E; Iansa P; Casiraghi A; Minghetti P; Cipolli M; Sorio C; Melotti P. 2021. Optical Measurements of Sweat for in Vivo Quantification of <i>CFTR</i> Function in Individual Sweat Glands. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 20(5):824-827	A5 anderer Studientyp

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.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(1)	Anonymous. 2015. Radical new treatments for cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood., 100(8):727	A1 Andere Population
(2)	Baatallah N.; Bitam S.; Martin N.; Serval N.; Costes B.; Mekki C.; Chevalier B.; Pranke I.; Simonin J.; Girodon E.; Hoffmann B.; Mornon J.-P.; Callebaut I.; Sermet-Gaudelus I.; Fanen P.; Edelman A.; Hinzpeter A. 2018. Cis variants identified in <i>F508del</i> complex alleles modulate <i>CFTR</i> channel rescue by small molecules. Human Mutation , 39(4) (pp 506-514)	A5 anderer Studientyp
(3)	Bali V.; Lazrak A.; Guroji P.; Matalon S.; Bebok Z. 2016. Mechanistic Approaches to Improve Correction of the Most Common Disease-Causing Mutation in Cystic Fibrosis. PLoS ONE., 11(5) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
(4)	Berkers G.; van Mourik P.; Vonk A.M.; Kruisselbrink E.; Dekkers J.F.; de Winter-de Groot K.M.; Arets H.G.M.; Marck-van der Wilt R.E.P.; Dijkema J.S.; Vanderschuren M.M.; Houwen R.H.J.; Heijerman H.G.M.; van de Graaf E.A.; Elias S.G.; Majoor C.J.; Koppelman G.H.; Roukema J.; Bakker M.; Janssens H.M.; van der Meer R.; Vries R.G.J.; Clevers H.C.; de Jonge H.R.; Beekman J.M.; van der Ent C.K. 2019. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. Cell Reports., 26(7) (pp 1701-1708.e3)	A1 andere Population
(5)	Boyle MP. Bell SC. Konstan MW. McColley SA. Rowe SM. Rietschel E. Huang X. Waltz D. Patel NR. Rodman D. 2014. Supplementary Appendix to "A <i>CFTR</i> corrector (lumacaftor) and a <i>CFTR</i> potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del <i>CFTR</i> mutation: a phase 2 randomised controlled trial." Lancet respiratory medicine. Vol., 2(7):527-38	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(6)	Chin S.; Hung M.; Won A.; Wu Y.-S.; Ahmadi S.; Yang D.; Elmallah S.; Toutah K.; Hamilton C.M.; Young R.N.; Viirre R.D.; Yip C.M.; Bear C.E. 2018. Lipophilicity of the cystic fibrosis drug, ivacaftor (VX-770), and its destabilizing effect on the major CF-causing mutation: <i>F508del</i> s. <i>Molecular Pharmacology.</i> , 94(2) (pp 917-925)	A5 anderer Studientyp
(7)	Desch M. 2016. [Combined administration of lumacaftor and ivacaftor as a causal therapeutic approach]. [German]. <i>Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten.</i> , 39(1):42-4	A1 andere Population
(8)	Egan M.E. 2017. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor in a pediatric cohort homozygous for <i>F508del-CFTR</i> . <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.</i> , 195(7) (pp 849-850)	A8 anderer Publikationstyp
(9)	Elborn J. Wainwright CE. Ramsey B. Huang X. Margowda G. Waltz D. et al. 2014. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for <i>F508-DEL-CFTR</i> : the TRAFFIC Study. <i>Pediatric pulmonology.</i> , Vol.49 Suppl 38, pp.304	A1 andere Population
(10)	Elborn JS. Ramsey B. Boyle MP. Wainwright C. Konstan M. Huang X. et al. 2015. Lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> mutation. <i>Journal of cystic fibrosis.</i> , Vol.14 Suppl 1, pp.S1	A1 andere Population
(11)	Favia M.; Gallo C.; Guerra L.; De Venuto D.; Diana A.; Polizzi A.M.; Montemurro P.; Mariggio M.A.; Leonetti G.; Manca A.; Casavola V.; Conese M. 2020. Treatment of Cystic Fibrosis Patients Homozygous for <i>F508del</i> with Lumacaftor-Ivacaftor (Orkambi) Restores Defective <i>CFTR</i> Channel Function in Circulating Mononuclear Cells. <i>International journal of molecular sciences.</i> , 21(7) (no pagination)	A1 andere Population
(12)	Hanafin P.O.; Sermet-Gaudelus I.; Griese M.; Kappler M.; Ellemunter H.; Schwarz C.; Wilson J.; Tan M.; Velkov T.; Rao G.G.; Schneider-Futschik E.K. 2021. Insights Into Patient Variability During Ivacaftor-Lumacaftor Therapy in Cystic Fibrosis. <i>Frontiers in Pharmacology.</i> , 12 (no pagination)	A5 anderer Studientyp
(13)	Jones A.M. 2018. Royal society of medicine cystic fibrosis symposium 2017. <i>Paediatric Respiratory Reviews.</i> , 27 (pp 1)	A8 anderer Publikationstyp
(14)	Kondratyeva E.I.; Odinaeva N.D.; Sherman V.D.; Voronkova A.Yu.; Zhekaite E.K.; Pasnova E.V.; Kutsev S.I. 2022. FIRST RESULTS OF TREATMENT WITH TWO <i>CFTR</i> -MODULATORS FOR CYSTIC FIBROSIS IN CHILDHOOD. <i>Pediatriya - Zhurnal im G.N. Speranskogo.</i> , 101(3) (pp 98-105)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(15)	Labaste A.; Ohlmann C.; Mainguy C.; Jubin V.; Perceval M.; Coutier L.; Reix P.. 2017. Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 16(6) (pp 709-712)	A1 andere Population
(16)	Liu J.; Cami-Kobeci G.; Wang Y.; Khuituan P.; Cai Z.; Li H.; Husband S.M.; Sheppard D.N. 2015. The therapeutic potential of small-molecule modulators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (<i>CFTR</i>) Cl ⁻ channel. <i>RSC Drug Discovery Series.</i> 2015-January, (39) (pp 156-185)	A8 anderer Publikationstyp
(17)	Loukou I.; Moustaki M.; Sardeli O.; Plyta M.; Douros K. 2020. No association between alpha-tocopherol levels with pulmonary function or exacerbations in cystic fibrosis. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.</i> , 109(7) (pp 1489-1490)	A1 andere Population
(18)	Nau J.-Y. 2015. Cystic Fibrosis: toward a genetic treatment; <i>Clostridium difficile</i> versus <i>Clostridium difficile</i> . <i>Revue medicale suisse.</i> , 11(476) (pp 1210-1211)	A8 anderer Publikationstyp
(19)	Pettit R.S.; Fellner C. 2014. <i>CFTR</i> modulators for the treatment of cystic fibrosis. <i>P and T.</i> , 39(7) (pp 500-511)	A8 anderer Publikationstyp
(20)	Pope C.E.; Vo A.T.; Hayden H.S.; Weiss E.J.; Durfey S.; McNamara S.; Ratjen A.; Grogan B.; Carter S.; Nay L.; Parsek M.R.; Singh P.K.; McKone E.F.; Aitken M.L.; Rosenfeld M.R.; Hoffman L.R. 2021. Changes in fecal microbiota with <i>CFTR</i> modulator therapy: A pilot study. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 20(5) (pp 742-746)	A1 andere Population
(21)	Popowicz N.; Wood J.; Tai A.; Morey S.; Mulrennan S. 2017. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 16(3) (pp 392-394)	A1 andere Population
(22)	Pranke I.M.; Hatton A.; Simonin J.; Jais J.P.; Le Pimpec-Barthes F.; Carsin A.; Bonnette P.; Fayon M.; Stremmer-Le Bel N.; Grenet D.; Thumerel M.; Mazenq J.; Urbach V.; Mesbahi M.; Girodon-Boulandet E.; Hinzpeter A.; Edelman A.; Sermet-Gaudelus I.. 2017. Correction of <i>CFTR</i> function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by <i>CFTR</i> modulators. <i>Scientific reports.</i> , 7(1) (pp 7375)	A5 anderer Studientyp
(23)	Pregel M.J. 2014. Small molecules that rescue <i>F508del CFTR</i> as cystic fibrosis therapies. <i>RSC Drug Discovery Series.</i> 2014-January, (38) (pp 230-254)	A8 anderer Publikationstyp
(24)	Ramalho A.S.; Forstova E.; Vonk A.M.; Ferrante M.; Verfailli C.; Dupont L.; Boon M.; Proesmans M.; Beekma J.M.; Sarouk I.; Cordero C.V.; Vermeule F.; De Boeck K. 2021. Correction of <i>CFTR</i> function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. <i>European Respiratory Journal.</i> , 57(1) (no pagination)	A5 anderer Studientyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(25)	Ramsey B. Boyle MP. Elborn J. Huang X. Marigowda G. Waltz D. et al. 2014. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for <i>F508DEL-CFTR</i> : TRANSPORT Study. <i>Pediatric pulmonology.</i> , Vol.49 Suppl 38, pp.305	A8 anderer Publikationstyp
(26)	Rehman A.; Ul-Ain Baloch N.; Janahi I.A. 2015. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del <i>CFTR</i> . <i>New England Journal of Medicine.</i> , 373(18) (pp 1783)	A8 anderer Publikationstyp
(27)	Schneider E.K.; McQuade R.M.; Carbone V.C.; Ortega F.R.; Wilson J.W.; Button B.; Saito A.; Poole D.P.; Hoyer D.; Li J.; Velkov T. 2018. The potentially beneficial central nervous system activity profile of ivacaftor and its metabolites. <i>ERJ Open Research.</i> , 4(1) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
(28)	Shanthikumar S.; Ranganathan S.; Neeland M.R. 2022. Ivacaftor, not ivacaftor/lumacaftor, is associated with lower pulmonary inflammation in preschool cystic fibrosis. <i>medRxiv.</i> , (no pagination)	A1 andere Population
(29)	Silverman E. 2015. Orkambi's Slick Unveiling Puts Insurers in a Bind. <i>Managed care (Langhorne, Pa.)</i> , 24(8) (pp 16-17)	A8 anderer Publikationstyp
(30)	Sommerburg O; Hammerling S; Schneider SP; Okun J; Langhans CD; Leutz-Schmidt P; Wielputz MO; Siems W; Graber SY; Mall MA; Stahl M. 2021. <i>CFTR</i> Modulator Therapy with Lumacaftor/Ivacaftor Alters Plasma Concentrations of Lipid-Soluble Vitamins A and E in Patients with Cystic Fibrosis. <i>Antioxidants.</i> , 10(3)	A5 anderer Studientyp
(31)	Thomassen J.C.; Mueller M.I.; Alejandre Alcazar M.A.; Rietschel E.; van Koningsbruggen-Rietschel S. 2018. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on glucose metabolism and insulin secretion in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 17(2) (pp 271-275)	A1 andere Population
(32)	Treggiari D; Kleinfelder K; Bertini M; Tridello G; Fedrigo A; Pintani E; Iansa P; Casiraghi A; Minghetti P; Cipolli M; Sorio C; Melotti P. 2021. Optical Measurements of Sweat for in Vivo Quantification of <i>CFTR</i> Function in Individual Sweat Glands. <i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> , 20(5):824-827	A5 anderer Studientyp

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 (vgl. Tabelle 4-3)
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	A1 Falsche Patientenpopulation
(2)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	A1 Falsche Patientenpopulation
(3)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	A1 Falsche Patientenpopulation
(4)	NCT01768663	A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	NCT01807923	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	A1 Falsche Patientenpopulation
(6)	NCT01807949	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	A1 Falsche Patientenpopulation
(7)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(8)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	A1 Falsche Patientenpopulation
(9)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	A1 Falsche Patientenpopulation
(10)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	A1 Falsche Patientenpopulation
(11)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	A1 Falsche Patientenpopulation
(12)	NCT02170025	Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025	A1 Falsche Patientenpopulation
(13)	NCT02275936	Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	A1 Falsche Patientenpopulation
(14)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type <i>CFTR</i> -Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	A1 Falsche Patientenpopulation
(15)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	A1 Falsche Patientenpopulation
(16)	NCT02477319	A Two-Part Multicenter Prospective Longitudinal Study of <i>CFTR</i> -dependent Disease Profiling in Cystic Fibrosis (PROSPECT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477319	A1 Falsche Patientenpopulation
(17)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	A1 Falsche Patientenpopulation
(18)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	A1 Falsche Patientenpopulation

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(19)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	A1 Falsche Patientengruppe
(20)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	A1 Falsche Patientengruppe
(21)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	A1 Falsche Patientengruppe
(22)	NCT02718495	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	A1 Falsche Patientengruppe
(23)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	A1 Falsche Patientengruppe
(24)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del- <i>CFTR</i> by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	A1 Falsche Patientengruppe
(25)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	A1 Falsche Patientengruppe
(26)	NCT02823470	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the <i>F508del CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	A1 Falsche Patientengruppe
(27)	NCT02848560	Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560	A1 Falsche Patientengruppe
(28)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	A1 Falsche Patientengruppe
(29)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	A1 Falsche Patientengruppe
(30)	NCT02965326	Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum:	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	
(31)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E <i>CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	A1 Falsche Patientenpopulation
(32)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	A1 Falsche Patientenpopulation
(33)	NCT03140527	Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	A1 Falsche Patientenpopulation
(34)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	A1 Falsche Patientenpopulation
(35)	NCT03338595	Longitudinal Assessment of Exercise Capacity and Vascular Function in Patients With CF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595	A1 Falsche Patientenpopulation
(36)	NCT03357562	MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	A1 Falsche Patientenpopulation
(37)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	A1 Falsche Patientenpopulation
(38)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	A1 Falsche Patientenpopulation
(39)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	A1 Falsche Patientenpopulation
(40)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del <i>CFTR</i> Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	A1 Falsche Patientenpopulation
(41)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(42)	NCT03587961	Personalized Theratyping Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	A1 Falsche Patientenpopulation
(43)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Participants 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	A5 Falscher Studientyp
(44)	NCT03625466	A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	A1 Falsche Patientenpopulation
(45)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	A1 Falsche Patientenpopulation
(46)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	A1 Falsche Patientenpopulation
(47)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	A1 Falsche Patientenpopulation
(48)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	A1 Falsche Patientenpopulation
(49)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	A1 Falsche Patientenpopulation
(50)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for <i>F508del</i> on Small Airway Function. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589	A1 Falsche Patientenpopulation
(51)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving <i>CFTR</i> Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796	A1 Falsche Patientenpopulation
(52)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for <i>F508del</i> and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235140	A5 Falscher Studientyp
(53)	NCT04254705	Organoid Study R334W. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(54)	NCT04301856	Response to <i>CFTR</i> Modulators in CF Patients Under 18 Years. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301856	A1 Falsche Patientengruppe
(55)	NCT04415268	Combined Effect of <i>CFTR</i> Protein Modulator Drugs and Exercise in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415268	A1 Falsche Patientengruppe
(56)	NCT04581408	Mutation-specific Therapy for the Long QT Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581408	A1 Falsche Patientengruppe
(57)	NCT04623879	Real Life Evaluation of the Multi-organ Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on <i>F508del</i> Homozygous Cystic Fibrosis Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04623879	A1 Falsche Patientengruppe
(58)	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (<i>CFTR</i>) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant <i>CFTR</i> in Patients With Cystic Fibrosis Treated With <i>CFTR</i> -modulators. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910	A5 Falscher Studientyp
(59)	NCT04940533	Pharmacokinetics of <i>CFTR</i> Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533	A1 Falsche Patientengruppe
(60)	NCT04970225	Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225	A1 Falsche Patientengruppe
(61)	NCT05526027	Real-world Efficacy and Safety of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (<i>CFTR</i>) Modulator Therapy in Adult Patients With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526027	A1 Falsche Patientengruppe
(62)	NCT05752019	TAAI Erasmus Research Initiative to Fight CF: Monitoring Inflammation in CF Lung Disease Into a New Era. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05752019	A1 Falsche Patientengruppe
EU-CTR			
(63)	2010-020413-90	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90	A1 Falsche Patientengruppe
(64)	2012-003989-40	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit [...]. EU Clinical Trials Register.	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40	
(65)	2012-003990-24	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With [...] EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	A1 Falsche Patientengruppe
(66)	2013-000604-41	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41	A1 Falsche Patientengruppe
(67)	2013-004595-35	Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	A1 Falsche Patientengruppe
(68)	2015-000543-16	A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib [...] EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16	A1 Falsche Patientengruppe
(69)	2015-001644-11	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	A1 Falsche Patientengruppe
(70)	2015-002192-23	A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	A1 Falsche Patientengruppe
(71)	2015-002677-38	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	A1 Falsche Patientengruppe
(72)	2015-004841-13	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho [...]. EU Clinical Trials Register. 0000.	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		[Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13	
(73)	2016-000066-34	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34	A1 Falsche Patientenpopulation
(74)	2016-001004-33	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	2016-001214-24	A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24	A1 Falsche Patientenpopulation
(76)	2016-001585-29	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A45E-CFTR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29	A1 Falsche Patientenpopulation
(77)	2016-004996-33	A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33	A1 Falsche Patientenpopulation
(78)	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	A1 Falsche Patientenpopulation
(79)	2017-001078-41	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(80)	2017-001309-34	A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34	A1 Falsche Patientenpopulation
(81)	2017-002181-42	A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the <i>F508del</i> mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42	A1 Falsche Patientenpopulation
(82)	2017-003761-99	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjec [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99	A1 Falsche Patientenpopulation
(83)	2017-004794-13	A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004794-13	A5 Falscher Studientyp
(84)	2018-001573-24	Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24	A1 Falsche Patientenpopulation
(85)	2018-002624-16	Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16	A1 Falsche Patientenpopulation
(86)	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A1 Falsche Patientenpopulation
(87)	2019-002254-23	A Phase 1, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Health [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002254-23	A1 Falsche Patientenpopulation
(88)	2019-003112-31	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic	A1 Falsche Patientenpopulation

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		Fibrosis, Homozygous for the F50 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003112-31	
(89)	2020-000250-94	Mutation-specific therapy for the long QT syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000250-94	A1 Falsche Patientengruppe
ICTRP			
(90)	ACTRN12619000411145	The OBSERVE Cystic Fibrosis (CF) Study, to assess the effect of orkambi on people with CF in Australia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000411145	A5 Falscher Studientyp
(91)	ACTRN12619000708156	Observation effect of Ivacaftor/lumacaftor on lung function and exercise tolerance in subjects with Cystic Fibrosis and severe lung disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000708156	A5 Falscher Studientyp
(92)	ACTRN12619001347156	Orkambi in Patients with Cystic Fibrosis and Severe Liver Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001347156	A1 Falsche Patientengruppe
(93)	DRKS00022267	OrkambiKIDS: Impact of <i>CFTR</i> -modulation with Lumacaftor/Ivacaftor on the intestinal and respiratory microbiome and microbial metabolites in children aged 2 to 12 with cystic fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022267	A1 Falsche Patientengruppe
(94)	EUCTR2010-020413-90-BE	Study of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020413-90-BE	A1 Falsche Patientengruppe
(95)	EUCTR2012-003989-40-SE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003989-40-SE	A1 Falsche Patientengruppe
(96)	EUCTR2012-003990-24-DE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(97)	EUCTR2012-003990-24-GB	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019.	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		[Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-GB	
(98)	EUCTR2013-000604-41-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000604-41-IT	A1 Falsche Patientengruppe
(99)	EUCTR2015-000543-16-GB	A study in children aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000543-16-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(100)	EUCTR2015-004841-13-FR	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004841-13-FR	A1 Falsche Patientengruppe
(101)	EUCTR2016-001585-29-NL	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E- <i>CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001585-29-NL	A1 Falsche Patientengruppe
(102)	EUCTR2016-004996-33-ES	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004996-33-ES	A1 Falsche Patientengruppe
(103)	EUCTR2017-002181-42-DE	GLPG2737 on top of Orkambi in subjects with cystic fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002181-42-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(104)	EUCTR2017-003761-99-DE	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003761-99-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(105)	EUCTR2018-001573-24-BE	Evaluation of the short-term effect of ORKAMBI on lung function in patients with cystic fibrosis who have two copies of the <i>F508del</i> mutation using functional respiratory imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001573-24-BE	A1 Falsche Patientengruppe
(106)	EUCTR2018-002624-16-FR	NA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002624-16-FR	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(107)	EUCTR2019-001314-41-NL	This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particular we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood and degradation of ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001314-41-NL	A1 Falsche Patientengruppe
(108)	EUCTR2020-000250-94-IT	Novel therapy for the Long QT Syndrome based on the mechanism of action of the disease-causing mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000250-94-IT	A1 Falsche Patientengruppe
(109)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225211	A1 Falsche Patientengruppe
(110)	NCT01768663	A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768663	A1 Falsche Patientengruppe
(111)	NCT01807923	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807923	A1 Falsche Patientengruppe
(112)	NCT01807949	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807949	A1 Falsche Patientengruppe
(113)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888393	A1 Falsche Patientengruppe
(114)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897233	A1 Falsche Patientengruppe
(115)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01899105	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(116)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910415	A1 Falsche Patientengruppe
(117)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931839	A1 Falsche Patientengruppe
(118)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390219	A1 Falsche Patientengruppe
(119)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514473	A1 Falsche Patientengruppe
(120)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544451	A1 Falsche Patientengruppe
(121)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589236	A1 Falsche Patientengruppe
(122)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653027	A1 Falsche Patientengruppe
(123)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02709109	A1 Falsche Patientengruppe
(124)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797132	A1 Falsche Patientengruppe
(125)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del- <i>CFTR</i> by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807415	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807415	
(126)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821130	A1 Falsche Patientengruppe
(127)	NCT02823470	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the <i>F508del CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823470	A1 Falsche Patientengruppe
(128)	NCT02848560	Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848560	A1 Falsche Patientengruppe
(129)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858843	A1 Falsche Patientengruppe
(130)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875366	A1 Falsche Patientengruppe
(131)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E <i>CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061331	A1 Falsche Patientengruppe
(132)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125395	A1 Falsche Patientengruppe
(133)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150719	A1 Falsche Patientengruppe
(134)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445793	A1 Falsche Patientengruppe
(135)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474042	
(136)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475381	A1 Falsche Patientengruppe
(137)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del <i>CFTR</i> Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512119	A1 Falsche Patientengruppe
(138)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565692	A1 Falsche Patientengruppe
(139)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Participants 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601637	A5 Falscher Studientyp
(140)	NCT03625466	A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625466	A1 Falsche Patientengruppe
(141)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659214	A1 Falsche Patientengruppe
(142)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03795363	A1 Falsche Patientengruppe
(143)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03859531	A1 Falsche Patientengruppe
(144)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894657	A1 Falsche Patientengruppe
(145)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03956589	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(146)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for <i>F508del</i> on Small Airway Function. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138589	A1 Falsche Patientenpopulation
(147)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving <i>CFTR</i> Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215796	A1 Falsche Patientenpopulation
(148)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for <i>F508del</i> and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235140	A5 Falscher Studientyp
(149)	NCT04581408	Mutation-specific Therapy for the Long QT Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581408	A1 Falsche Patientenpopulation
(150)	NCT04623879	Real Life Evaluation of the Multi-organ Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on <i>F508del</i> Homozygous Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04623879	A1 Falsche Patientenpopulation
(151)	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (<i>CFTR</i>) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant <i>CFTR</i> in Patients With Cystic Fibrosis Treated With <i>CFTR</i> -modulators. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910	A5 Falscher Studientyp
(152)	NTR6829	<i>CFTR</i> microbiome analysis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6829	A5 Falscher 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 (vgl. Tabelle 4-4)
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	A1 Falsche Patientenpopulation
(2)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	A1 Falsche Patientenpopulation
(3)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	A1 Falsche Patientenpopulation
(4)	NCT01768663	A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	NCT01807923	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	A1 Falsche Patientenpopulation
(6)	NCT01807949	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	A1 Falsche Patientenpopulation
(7)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	A1 Falsche Patientenpopulation
(8)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	A1 Falsche Patientenpopulation
(9)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	A1 Falsche Patientenpopulation
(10)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(11)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	A1 Falsche Patientenpopulation
(12)	NCT02170025	Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025	A1 Falsche Patientenpopulation
(13)	NCT02275936	Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	A1 Falsche Patientenpopulation
(14)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type <i>CFTR</i> -Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	A1 Falsche Patientenpopulation
(15)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	A1 Falsche Patientenpopulation
(16)	NCT02477319	A Two-Part Multicenter Prospective Longitudinal Study of <i>CFTR</i> -dependent Disease Profiling in Cystic Fibrosis (PROSPECT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477319	A1 Falsche Patientenpopulation
(17)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473	A1 Falsche Patientenpopulation
(18)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	A1 Falsche Patientenpopulation
(19)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	A1 Falsche Patientenpopulation
(20)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	A1 Falsche Patientenpopulation
(21)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	A1 Falsche Patientenpopulation

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(22)	NCT02718495	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	A1 Falsche Patientenpopulation
(23)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	A1 Falsche Patientenpopulation
(24)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del- <i>CFTR</i> by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	A1 Falsche Patientenpopulation
(25)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	A1 Falsche Patientenpopulation
(26)	NCT02823470	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the <i>F508del CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	A1 Falsche Patientenpopulation
(27)	NCT02848560	Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560	A1 Falsche Patientenpopulation
(28)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	A1 Falsche Patientenpopulation
(29)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	A1 Falsche Patientenpopulation
(30)	NCT02965326	Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	A5 Falscher Studientyp
(31)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E <i>CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	A1 Falsche Patientenpopulation
(32)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	A1 Falsche Patientenpopulation
(33)	NCT03140527	Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
		Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	
(34)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	A1 Falsche Patientenpopulation
(35)	NCT03338595	Longitudinal Assessment of Exercise Capacity and Vascular Function in Patients With CF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595	A1 Falsche Patientenpopulation
(36)	NCT03357562	MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	A1 Falsche Patientenpopulation
(37)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	A1 Falsche Patientenpopulation
(38)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	A1 Falsche Patientenpopulation
(39)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	A1 Falsche Patientenpopulation
(40)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	A1 Falsche Patientenpopulation
(41)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A1 Falsche Patientenpopulation
(42)	NCT03587961	Personalized Therotyping Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	A1 Falsche Patientenpopulation
(43)	NCT03625466	A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	A1 Falsche Patientenpopulation
(44)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(45)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	A1 Falsche Patientengruppe
(46)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	A1 Falsche Patientengruppe
(47)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	A1 Falsche Patientengruppe
(48)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	A1 Falsche Patientengruppe
(49)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for <i>F508del</i> on Small Airway Function. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589	A1 Falsche Patientengruppe
(50)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving <i>CFTR</i> Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796	A1 Falsche Patientengruppe
(51)	NCT04254705	Organoid Study R334W. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705	A1 Falsche Patientengruppe
(52)	NCT04301856	Response to <i>CFTR</i> Modulators in CF Patients Under 18 Years. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301856	A1 Falsche Patientengruppe
(53)	NCT04415268	Combined Effect of <i>CFTR</i> Protein Modulator Drugs and Exercise in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415268	A1 Falsche Patientengruppe
(54)	NCT04581408	Mutation-specific Therapy for the Long QT Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581408	A1 Falsche Patientengruppe
(55)	NCT04623879	Real Life Evaluation of the Multi-organ Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on <i>F508del</i> Homozygous Cystic Fibrosis Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04623879	A1 Falsche Patientengruppe
(56)	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (<i>CFTR</i>) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant <i>CFTR</i> in Patients With Cystic Fibrosis Treated With <i>CFTR</i> -modulators. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(57)	NCT04940533	Pharmacokinetics of <i>CFTR</i> Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533	A1 Falsche Patientenpopulation
(58)	NCT04970225	Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225	A1 Falsche Patientenpopulation
(59)	NCT05526027	Real-world Efficacy and Safety of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (<i>CFTR</i>) Modulator Therapy in Adult Patients With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526027	A1 Falsche Patientenpopulation
(60)	NCT05752019	TAAI Erasmus Research Initiative to Fight CF: Monitoring Inflammation in CF Lung Disease Into a New Era. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05752019	A1 Falsche Patientenpopulation
EU-CTR			
(61)	2010-020413-90	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90	A1 Falsche Patientenpopulation
(62)	2012-003989-40	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40	A1 Falsche Patientenpopulation
(63)	2012-003990-24	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	A1 Falsche Patientenpopulation
(64)	2013-000604-41	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41	A1 Falsche Patientenpopulation
(65)	2013-004595-35	Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	
(66)	2015-000543-16	A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16	A1 Falsche Patientenpopulation
(67)	2015-001644-11	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	A1 Falsche Patientenpopulation
(68)	2015-002192-23	A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	A1 Falsche Patientenpopulation
(69)	2015-002677-38	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	A1 Falsche Patientenpopulation
(70)	2015-004841-13	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13	A1 Falsche Patientenpopulation
(71)	2016-000066-34	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34	A1 Falsche Patientenpopulation
(72)	2016-001004-33	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33	A1 Falsche Patientenpopulation
(73)	2016-001214-24	A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24	
(74)	2016-001585-29	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E- <i>CFTR</i> [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	2016-004996-33	A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33	A1 Falsche Patientenpopulation
(76)	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	A1 Falsche Patientenpopulation
(77)	2017-001078-41	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41	A1 Falsche Patientenpopulation
(78)	2017-001309-34	A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34	A1 Falsche Patientenpopulation
(79)	2017-002181-42	A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the <i>F508del</i> mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42	A1 Falsche Patientenpopulation
(80)	2017-003761-99	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjec [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99	A1 Falsche Patientenpopulation
(81)	2018-001573-24	Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph [...]. EU Clinical Trials Register.	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
		0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24	
(82)	2018-002624-16	Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16	A1 Falsche Patientenpopulation
(83)	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A1 Falsche Patientenpopulation
(84)	2019-002254-23	A Phase 1, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Health [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002254-23	A1 Falsche Patientenpopulation
(85)	2019-003112-31	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F50 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003112-31	A1 Falsche Patientenpopulation
(86)	2020-000250-94	Mutation-specific therapy for the long QT syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000250-94	A1 Falsche Patientenpopulation
ICTRP			
(87)	ACTRN12619000411145	The OBSERVE Cystic Fibrosis (CF) Study, to assess the effect of orkambi on people with CF in Australia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000411145	A5 Falscher Studientyp
(88)	ACTRN12619000708156	Observation effect of Ivacaftor/lumacaftor on lung function and exercise tolerance in subjects with Cystic Fibrosis and severe lung disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000708156	A5 Falscher Studientyp
(89)	ACTRN12619001347156	Orkambi in Patients with Cystic Fibrosis and Severe Liver Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001347156	A1 Falsche Patientenpopulation
(90)	DRKS00022267	OrkambiKIDS: Impact of <i>CFTR</i> -modulation with Lumacftor/Ivacaftor on the intestinal and respiratory microbiome and microbial metabolites in children aged 2 to 12 with cystic fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022267	
(91)	EUCTR2010-020413-90-BE	Study of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020413-90-BE	A1 Falsche Patientengruppe
(92)	EUCTR2012-003989-40-SE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003989-40-SE	A1 Falsche Patientengruppe
(93)	EUCTR2012-003990-24-DE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(94)	EUCTR2012-003990-24-GB	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(95)	EUCTR2013-000604-41-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000604-41-IT	A1 Falsche Patientengruppe
(96)	EUCTR2015-000543-16-GB	A study in children aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000543-16-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(97)	EUCTR2015-004841-13-FR	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004841-13-FR	A1 Falsche Patientengruppe
(98)	EUCTR2016-001585-29-NL	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E- <i>CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001585-29-NL	A1 Falsche Patientengruppe
(99)	EUCTR2016-004996-33-ES	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004996-33-ES	
(100)	EUCTR2017-002181-42-DE	GLPG2737 on top of Orkambi in subjects with cystic fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002181-42-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(101)	EUCTR2017-003761-99-DE	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003761-99-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(102)	EUCTR2018-001573-24-BE	Evaluation of the short-term effect of ORKAMBI on lung function in patients with cystic fibrosis who have two copies of the <i>F508del</i> mutation using functional respiratory imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001573-24-BE	A1 Falsche Patientengruppe
(103)	EUCTR2018-002624-16-FR	NA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002624-16-FR	A1 Falsche Patientengruppe
(104)	EUCTR2019-001314-41-NL	This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particular we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood and degradation of ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001314-41-NL	A1 Falsche Patientengruppe
(105)	EUCTR2020-000250-94-IT	Novel therapy for the Long QT Syndrome based on the mechanism of action of the disease-causing mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000250-94-IT	A1 Falsche Patientengruppe
(106)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225211	A1 Falsche Patientengruppe
(107)	NCT01768663	A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768663	A1 Falsche Patientengruppe
(108)	NCT01807923	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807923	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(109)	NCT01807949	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807949	A1 Falsche Patientengruppe
(110)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888393	A1 Falsche Patientengruppe
(111)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897233	A1 Falsche Patientengruppe
(112)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01899105	A1 Falsche Patientengruppe
(113)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910415	A1 Falsche Patientengruppe
(114)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931839	A1 Falsche Patientengruppe
(115)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390219	A1 Falsche Patientengruppe
(116)	NCT02514473	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514473	A1 Falsche Patientengruppe
(117)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544451	A1 Falsche Patientengruppe
(118)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589236	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589236	
(119)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653027	A1 Falsche Patientengruppe
(120)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02709109	A1 Falsche Patientengruppe
(121)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797132	A1 Falsche Patientengruppe
(122)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del- <i>CFTR</i> by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807415	A1 Falsche Patientengruppe
(123)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821130	A1 Falsche Patientengruppe
(124)	NCT02823470	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the <i>F508del CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823470	A1 Falsche Patientengruppe
(125)	NCT02848560	Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848560	A1 Falsche Patientengruppe
(126)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858843	A1 Falsche Patientengruppe
(127)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875366	A1 Falsche Patientengruppe
(128)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E <i>CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061331	
(129)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125395	A1 Falsche Patientengruppe
(130)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150719	A1 Falsche Patientengruppe
(131)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445793	A1 Falsche Patientengruppe
(132)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474042	A1 Falsche Patientengruppe
(133)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi®). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475381	A1 Falsche Patientengruppe
(134)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del <i>CFTR</i> Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512119	A1 Falsche Patientengruppe
(135)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565692	A1 Falsche Patientengruppe
(136)	NCT03625466	A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for <i>F508del</i> . ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625466	A1 Falsche Patientengruppe
(137)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659214	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-4)
(138)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03795363	A1 Falsche Patientengruppe
(139)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03859531	A1 Falsche Patientengruppe
(140)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894657	A1 Falsche Patientengruppe
(141)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03956589	A1 Falsche Patientengruppe
(142)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for <i>F508del</i> on Small Airway Function. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138589	A1 Falsche Patientengruppe
(143)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving <i>CFTR</i> Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215796	A1 Falsche Patientengruppe
(144)	NCT04581408	Mutation-specific Therapy for the Long QT Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581408	A1 Falsche Patientengruppe
(145)	NCT04623879	Real Life Evaluation of the Multi-organ Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on <i>F508del</i> Homozygous Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04623879	A1 Falsche Patientengruppe
(146)	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (<i>CFTR</i>) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant <i>CFTR</i> in Patients With Cystic Fibrosis Treated With <i>CFTR</i> -modulators. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910	A5 Falscher Studientyp
(147)	NTR6829	<i>CFTR</i> microbiome analysis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.04.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6829	A5 Falscher 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 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX16-809-122

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK von LUM/IVA bei CF-Patienten von 1 bis <2 Jahren, die homozygot bzgl. <i>F508del</i> sind. <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit von LUM/IVA bei CF-Patienten von 1 bis <2 Jahren, die homozygot bzgl. <i>F508del</i> sind. <p>Sekundäres Ziel:</p> <p>Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit von LUM/IVA bei CF-Patienten von 1 bis <2 Jahren, die homozygot bzgl. <i>F508del</i> sind. • Untersuchung der PK der Metaboliten von LUM und IVA bei CF-Patienten von 1 bis <2 Jahren, die homozygot bzgl. <i>F508del</i> sind. <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PD von LUM/IVA bei CF-Patienten von 1 bis <2 Jahren, die homozygot bzgl. <i>F508del</i> sind. • Untersuchung der PK von LUM und IVA und deren Metaboliten bei CF-Patienten von 1 bis <2 Jahren, die homozygot bzgl. <i>F508del</i> sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, offene, nicht randomisierte, multizentrische, zweiteilige Phase-III-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Version 1.0 (07.03.2018) Originalversion des Protokolls</p> <p>Version 2.0 (04.12.2019) Aktualisierung des geplanten Dosierungsschemas auf der Grundlage der PK-Ergebnisse von Teil A Kohorte 1 wie folgt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer geringeren Dosis von Lumacaftor 75 mg und Ivacaftor 94 mg für Patienten in Teil A und B, die 7–<10 kg zu Screening wogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der unteren Gewichtsgrenze von 8 kg auf 10 kg für die Lumacaftor 100 mg und Ivacaftor 125 mg-Dosierung in Teil B. <p>Der Endpunkt absolute Veränderung des Gewicht-zu-Körpergröße z-Score zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline wurden für Teil B hinzugefügt.</p> <p>Zudem wurden 2 Memoranden zur Begründung der Dosisauswahl erstellt, um die aktualisierten Dosierungsschemata nach Überprüfung der verfügbaren PK-Daten und der aktualisierten popPK-Modelle zu erläutern.</p> <p>Memorandum 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der unteren Gewichtsgrenze von 8 kg auf 10 kg für die Lumacaftor 100 mg und Ivacaftor 125 mg-Dosierung (Teil B: Patienten von 18 bis <24 Monate). <p>Memorandum 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Gewichtsgrenze zwischen der Lumacaftor 75 mg und Ivacaftor 94 mg-Dosierung und Lumacaftor 100 mg und Ivacaftor 125 mg-Dosierung von 10 kg auf 9 kg (Teil B: Patienten von 12 bis <24 Monate).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung durch einen gesetzl. ernannten und bevollmächtigten Vertreter des Patienten (z. B. Elternteil oder gesetzlicher Vormund). 2. Bereitschaft des gesetzl. ernannten und bevollmächtigten Vertreters des Patienten (z. B. Elternteil oder gesetzlicher Vormund) sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests oder Studienprozesse zu halten. 3. Die Patienten (männlich und weiblich) waren am ersten Tag des entsprechenden Studienteils 1 bis <2 Jahre alt. 4. Das Gewicht bei der Screening-Visite musste innerhalb der Gewichtsgrenzen liegen, die für die Dosisstufen des Studienmedikaments definiert wurden, oder den Dosierungsrichtlinien entsprechen, die im Memorandum „Justification for Dose Selection“ angegeben sind, das zum Zeitpunkt des Screenings eines Patienten gültig war. 5. Patienten mussten zur Screening Visite eine bestätigte CF-Diagnose vorliegen haben: 2 CF-verursachende Mutationen

		<p>(dokumentiert in der Krankenakte des Patienten): Patient musste homozygot bzgl. <i>F508del</i> sein und eines der 2 folgenden Kriterien erfüllen</p> <ol style="list-style-type: none"> a. chronische sinopulmonale Erkrankung ODER gastrointestinale/ernährungsbedingte Anomalien ODER b. Schweißchlorid-Konzentration ≥ 60 mmol/L durch quantitative Pilocarpin-Iontophorese, wie in der Krankenakte des Patienten dokumentiert ODER anhand des Schweißchlorid-Testergebnisses, das bei der Screening-Visite ermittelt wurde. Wenn ein zulässiges historisches Schweißchlorid-Ergebnis in der Krankenakte des Patienten dokumentiert war, kann dieses Ergebnis allein (und nicht das Ergebnis der Screening-Visite) zur Bestimmung der Eignung herangezogen werden. <ol style="list-style-type: none"> 6. Patienten mit stabiler CF-Erkrankung, wie vom Prüfarzt bei der Screening-Visite festgestellt. 7. Der gesetzlich ernannte und bevollmächtigte Vertreter des Patienten (z. B. Elternteil oder gesetzlicher Vormund) war bereit, dass der Patient bis zur Sicherheits-Follow-Up-Visite eine stabile CF-Medikation einnimmt. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte von Komorbiditäten, die bei der Screening-Visite überprüft wurden und die nach Ansicht des Prüfers die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei der Gabe von LUM/IVA dargestellt haben könnten (z. B. Zirrhose mit portaler Hypertension) 2. Klinisch bedeutsame Laboranomalien bei der Screening-Visite, die die Bewertung der Studie beeinträchtigt hätten oder ein unangemessenes Risiko für den Patienten dargestellt hätten (nach Ansicht des Prüfers). 3. Einer der folgenden abnormalen Laborwerte bei der Screening-Visite: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin $< 9,5$ g/dL • ALT, AST oder Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN • Chronische Nierenerkrankung des Stadiums 3 (eGFR < 60 mL/min/1,73 m² nach Bedside Schwartz) basierend auf dem Normalbereich in dieser
--	--	--

		<p>Altersgruppe (62 – 191 mL7min/1,73 m²)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder eine Änderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) wegen einer Lungenerkrankung innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosis von LUM/IVA) 5. Ein Standard-EKG mit 12 Ableitungen, das bei der Screening-Visite einen QTc-Wert von >450 msec aufweist. Wenn der QTc-Wert bei der Screening-Visite 450 msec übersteigt, sollte das EKG während des Screening-Zeitraums noch zwei weitere Male wiederholt werden, und der Durchschnitt der drei QTc-Werte sollte zur Feststellung der Eignung des Patienten verwendet werden. 6. Transplantation eines festen Organs oder einer hämatologischen Substanz in der Vorgeschichte 7. Laufende oder frühere Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien zur Untersuchung von LUM und/oder IVA) innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Screening-Visite muss eine Washout-Phase von 5 terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Studienmedikaments oder 30 Tage, je nachdem, was länger ist, verstrichen sein. • Die Dauer der verstrichenen Zeit kann länger sein, wenn die örtlichen Vorschriften dies erfordern. <p>Hinweis: Die laufende Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) war erlaubt.</p> 8. Verwendung von apothekenpflichtigen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln innerhalb eines bestimmten Zeitraums vor der ersten Dosis gemäß Protokoll Version 2.0 Appendix 16.1.1, Abschnitt 9.4. 9. Eine geeignete Spaltlampenuntersuchung konnte bei der Screening-Visite nicht durchgeführt werden. 10. Katarakt/Linsentrübung in der Vorgeschichte oder Anzeichen von Katarakt/Linsentrübung, die von einem zugelassenen Augenarzt während der ophthalmologischen Untersuchung bei der Screening-Visite als klinisch signifikant eingestuft wurden. Die ophthalmologische Untersuchung bei der Screening-Visite musste nicht wiederholt werden, wenn eine Untersuchung dokumentiert wurde, die den
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
		<p>Protokollkriterien entsprach und innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite durchgeführt worden war</p> <p>11. Der Studienteilnehmer oder ein naher Verwandter des Studienteilnehmers war der Prüfarzt oder ein Sub-Prüfarzt, Forschungsassistent, Pharmazeut, Studienkoordinator oder sonstiges Personal, das direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war.</p>																
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	23 Zentren in den USA und Kanada																
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Teil A, Kohorte 1 (18 bis <24 Monate)</p> <table border="1" data-bbox="794 712 1273 869"> <tr> <td>10 bis <14 kg</td> <td>Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h</td> </tr> <tr> <td>≥14 kg</td> <td>Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h</td> </tr> </table> <p>Teil A, Kohorte 2 (12 bis <18 Monate)</p> <table border="1" data-bbox="794 952 1273 1182"> <tr> <td>7 bis <10 kg</td> <td>Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg alle 12 h</td> </tr> <tr> <td>10 bis <14 kg</td> <td>Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h</td> </tr> <tr> <td>≥14 kg</td> <td>Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h</td> </tr> </table> <p>Teil B</p> <table border="1" data-bbox="794 1265 1273 1496"> <tr> <td>7 bis <9* kg</td> <td>Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg alle 12 h</td> </tr> <tr> <td>9* bis <14 kg</td> <td>Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h</td> </tr> <tr> <td>≥14 kg</td> <td>Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h</td> </tr> </table> <p>*Während Teil B wurde eine Überprüfung der Sicherheits- und PK-Daten in Teil A (Kohorten 1 und 2) und einer Untergruppe von Patienten in Teil B abgeschlossen und in die popPK-Modelle aufgenommen. Die aktualisierten popPK-Modelle unterstützten eine Senkung der oberen Gewichtsgrenze für die Lumacaftor 75 mg/Ivacaftor 94 mg-Dosierung und die untere Gewichtsgrenze für die Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg-Dosierung von 10 kg auf 9 kg. Alle Patienten wurden labelkonform entsprechend ihrer Gewichtsklasse behandelt.</p>	10 bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h	7 bis <10 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg alle 12 h	10 bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h	7 bis <9* kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg alle 12 h	9* bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h
10 bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h																	
≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h																	
7 bis <10 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg alle 12 h																	
10 bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h																	
≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h																	
7 bis <9* kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg alle 12 h																	
9* bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg alle 12 h																	
≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg alle 12 h																	
6	Zielkriterien																	

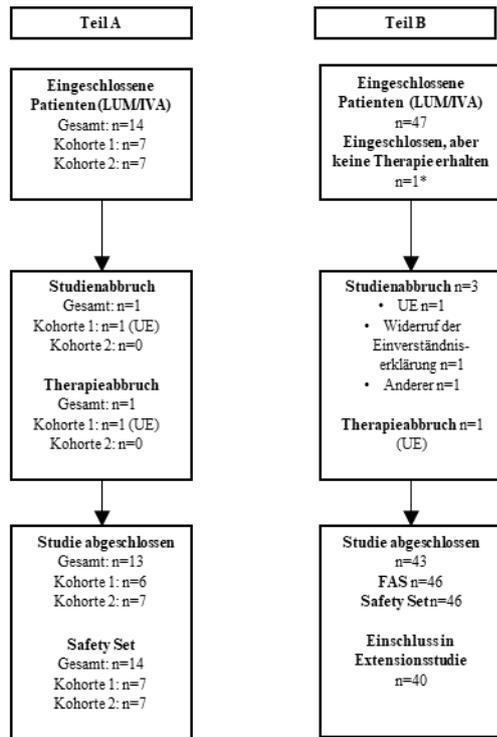
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Teil A:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-Parameter von LUM, IVA <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen, Laborwerten, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie • PK-Parameter der Metaboliten von LUM, IVA <p>Teil B:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen, Laborwerten, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, ophthalmologische Werte <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline zu Woche 24 • PK-Parameter von LUM, IVA und deren Metaboliten <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Woche 24 zu Woche 26 (nach zweiwöchiger Auswaschphase) • Absolute Veränderung des Gewicht-zu-Körpergröße z-Score, BMI z-Score, BMI, Gewicht z-Score, Gewicht, Körpergröße z-Score und Körpergröße von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung des fäkalen Elastase-1 von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung des Serum-IRT von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin von Baseline zu Woche 24 • Anzahl pulmonaler Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierungen bis Woche 24 • Veränderung der mikrobiologischen Kulturen von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung des LCI zu Woche 24 (LCI Substudie) • Akzeptanz/Schmackhaftigkeit des LUM/IVA-Granulats an Tag 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der Endpunkt absolute Veränderung des Gewicht-zu-Körpergröße z-Score zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline wurden für Teil B hinzugefügt. Begründung: dieser Endpunkt ist ein geeignetes Maß für Kinder <2 Jahre.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Teil A:</p> <p>Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Es war geplant, dass ca. 10 Patienten eingeschlossen werden. Die Anzahl der Patienten in Teil A ist in klinischen Pharmakologiestudien üblich und wird als ausreichend angesehen, um die PK-Ziele von Teil A zu erreichen.</p> <p>Teil B:</p> <p>Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Es war geplant, dass ca. 30 Patienten eingeschlossen werden. Mit einer angenommenen Drop-Out Rate von 10% wurde erwartet, dass ca. 27 Patienten Teil B beenden. Die Anzahl der Patienten in Teil B wird als ausreichend angesehen, um das primäre Sicherheitsziel zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen für Teil B geplant. Sie konnten jedoch jederzeit durchgeführt werden, falls es die Datenlage erforderlich macht bzw. die Notwendigkeit hierfür vom Sponsor gesehen wird.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine nicht vergleichende Studie.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene, nicht vergleichende Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Daten von Teil A wurden gemeinsam und getrennt nach Kohorten zusammengefasst. Die Daten von Teil B wurden gemeinsam zusammengefasst.</p> <p>Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, SE, Median, Min und Max.</p> <p>Kategoriale Variablen werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst.</p> <p>Die TE-Periode umfasst die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Safety-Follow-Up Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, je nachdem, was zuerst auftritt, in dem jeweiligen Teil der Studie.</p> <p>Baseline ist, sofern nicht anders angegeben, definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments im entsprechenden Teil der Studie erhoben wurde.</p> <p>Für die Schweißchlorid-Konzentration basierten die Werte bei jeder Visite auf den gemittelten Messungen des linken und rechten Arms. Der Baselinewert wurde als Durchschnitt der Werte beim Screening und der Vorbehandlungsmessung an Tag 1 definiert. Wenn nur eine Messung vor der ersten Dosis verfügbar war, wurde diese Messung als Baseline betrachtet.</p> <p>Bei den LCI-bezogenen Parametern war der Baselinewert der letzte nicht fehlende Wert aus den technisch akzeptablen Wiederholungen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>Die (absolute) Veränderung von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Teil A: a) Es erfolgte keine Randomisierung; in die Studie eingeschlossen wurden in Kohorte A 7 Patienten und in die Kohorte B 7 Patienten. b) Kohorte A: 7, Kohorte B: 7 c) Kohorte A: 7, Kohorte B: 7 Teil B: a) Es erfolgte keine Randomisierung; in die Studie eingeschlossen wurden 47 Patienten. b) 46 c) In die Sicherheitsanalyse wurden 46 Patienten eingeschlossen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 07.09.2018 (erster geeigneter Patient in Kohorte 1 hat die Einverständniserklärung unterschrieben) Ende: 29.10.2021 (letzter Patient hat seine letzte Visite in Teil B absolviert)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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



* Patient wurde an Tag 1 2 Jahre alt, und erfüllte damit nicht die Einschlusskriterien

Abbildung 4-21: Flow-Chart der Studie VX16-809-122

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX16-809-122

Studie: VX16-809-122

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist anzumerken, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie gar nicht erfolgte.

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

- **Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter**
 - absolute Veränderung des BMI z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
 - absolute Veränderung des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße z-Score
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration**
- **Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1**
- **Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum**
- **Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum**
- **Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin**
- **Morbidität: pulmonale Exazerbationen**
 - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von CF-Ereignissen
- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten:**
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT**
 - unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse:**
 - erhöhte Transaminasewerte
 - respiratorische Symptome
 - respiratorische Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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