

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

*Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

### **Modul 4 A**

*Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von  
2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-  
Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel  
eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen*

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

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>15</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....  | 16        |
| 4.2 Methodik .....  | 42        |
| 4.2.1 Fragestellung .....   | 42        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....   | 46        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....   | 51        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 51        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....  | 51        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....   | 53        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 54        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....  | 55        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 56        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....   | 57        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                 | 57        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....   | 58        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 73        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....  | 74        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....  | 75        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....  | 77        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....  | 79        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                      | 79        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                         | 79        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 79        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....  | 80        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken.....                                 | 83        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....  | 84        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                   | 85        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 86        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....  | 88        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....   | 89        |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....  | 89        |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....   | 94        |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....  | 96  |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....   | 96  |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                              | 96  |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                           | 96  |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....   | 97  |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....   | 97  |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 97  |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 99  |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..                                 | 100 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 100 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                  | 100 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                    | 100 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 101 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....  | 101 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                    | 102 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                    | 103 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....   | 103 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                     | 103 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....                                | 104 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen .....                     | 104 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen ..... | 107 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen .....                     | 108 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....             | 109 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....   | 110 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulation .....   | 110 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....   | 129 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....  | 130 |
| 4.3.2.3.3.1 | Morbidität: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> – weitere Untersuchungen .....                  | 131 |
| 4.3.2.3.3.2 | Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen .....        | 135 |
| 4.3.2.3.3.3 | Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen .....                  | 139 |
| 4.3.2.3.3.4 | Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen .....                  | 147 |
| 4.3.2.3.3.5 | Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin – weitere Untersuchungen .....                | 151 |
| 4.3.2.3.3.6 | Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen ..... | 153 |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 4.3.2.3.3.7  | Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum – weitere Untersuchungen .....  | 155        |
| 4.3.2.3.3.8  | Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum – weitere Untersuchungen.....   | 157        |
| 4.3.2.3.3.9  | Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen .....  | 159        |
| 4.3.2.3.3.10   | Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen.....  | 162        |
| 4.3.2.3.3.11   | Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen .....         | 164        |
| 4.3.2.3.3.12   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen .....           | 167        |
| 4.3.2.3.3.13   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen .....           | 172        |
| 4.3.2.3.3.14   | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....  | 175        |
| 4.3.2.3.4  | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....   | 181        |
| 4.4  | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....   | 181        |
| 4.4.1  | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....   | 181        |
| 4.4.2  | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....  | 183        |
| 4.4.3  | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....  | 202        |
| 4.5  | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....   | 203        |
| 4.5.1  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....  | 203        |
| 4.5.2  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....  | 203        |
| 4.5.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 203        |
| 4.5.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten .....  | 203        |
| 4.6  | Referenzliste.....   | 206        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  |  | <b>220</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>  |  | <b>225</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |  | <b>227</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            |  | <b>233</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  |  | <b>278</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   |  | <b>296</b> |
| <b>Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen zu Studie VX20-445-111.....</b>   |  | <b>312</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien .....   | 19           |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT .....  | 20           |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 .....  | 23           |
| Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT .....  | 47           |
| Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht vergleichende Studien .....  | 49           |
| Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 80           |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 80           |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 84           |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 85           |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 86           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 87           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 88           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 88           |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 89           |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 89           |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 92           |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 93           |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 93           |
| Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....   | 95           |
| Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....  | 95           |
| Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....   | 97           |
| Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                    | 97           |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 98  |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....   | 98  |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 99  |
| Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....   | 101 |
| Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....   | 101 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 101 |
| Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 102 |
| Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 104 |
| Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                            | 104 |
| Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                    | 108 |
| Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 109 |
| Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 110 |
| Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 111 |
| Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 113 |
| Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....                              | 113 |
| Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX20-445-112 im Vergleich zu VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 117 |
| Tabelle 4-39: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) .....                              | 117 |
| Tabelle 4-40: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....                            | 119 |
| Tabelle 4-41: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....                     | 120 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-42: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....   | 122 |
| Tabelle 4-43: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....   | 123 |
| Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 129 |
| Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX20-445-111 (Teil B) und VX20-445-112 .....  | 130 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> – weitere Untersuchungen.....   | 131 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 133 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....          | 134 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen.....   | 135 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]).....   | 137 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)..... | 138 |
| Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen .....  | 139 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....   | 141 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112).....                  | 142 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....   | 143 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112).....        | 144 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....   | 145 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112).....          | 146 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-59: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen .....  | 147 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der FE-1 bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 149 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der FE-1 zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....  | 150 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität: Patienten mit FE-1 $\geq$ 200 mg/kg – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....  | 151 |
| Tabelle 4-63: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin – weitere Untersuchungen .....  | 151 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des FC bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 152 |
| Tabelle 4-65: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen .....   | 153 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des IRT im Serum bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 154 |
| Tabelle 4-67: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum – weitere Untersuchungen .....   | 155 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....   | 156 |
| Tabelle 4-69: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum – weitere Untersuchungen .....   | 157 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....   | 158 |
| Tabelle 4-71: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen .....   | 159 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....   | 161 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....  | 161 |
| Tabelle 4-74: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen .....  | 162 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....   | 163 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 für Studie VX20-445-111 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Studie VX20-445-112) ..... | 163 |



|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen.....  | 164 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 166 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 für Studie VX20-445-111 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Woche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....          | 167 |
| Tabelle 4-80: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen.....  | 168 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 169 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24 für Studie VX20-445-111 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Woche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....            | 171 |
| Tabelle 4-83: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen .....   | 172 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 173 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24 für Studie VX20-445-111 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) ..... | 174 |
| Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..  | 175 |
| Tabelle 4-87: p-Werte der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen   | 176 |
| Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 179 |
| Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]).....   | 179 |
| Tabelle 4-90: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....  | 181 |
| Tabelle 4-91: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien .....   | 182 |
| Tabelle 4-92: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 .....  | 184 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 202 |
| Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-445-111 – weitere Untersuchungen.....                                 | 278 |
| Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-445-112 – weitere Untersuchungen.....                                 | 288 |
| Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-445-111 .....                            | 297 |
| Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-445-112 .....                            | 301 |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                         | 82           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                         | 83           |
| Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 106          |
| Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 107          |
| Abbildung 4-5: Verlauf der absoluten Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112).....            | 135          |
| Abbildung 4-6: Verlauf der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) ..... | 139          |
| Abbildung 4-7: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....                  | 143          |
| Abbildung 4-8: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergewicht z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....        | 145          |
| Abbildung 4-9: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112) .....          | 147          |
| Abbildung 4-10: FE-1 Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 150          |
| Abbildung 4-11: FC Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 153          |
| Abbildung 4-12: IRT im Serum Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 155          |
| Abbildung 4-13: Lipase im Serum Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....   | 157          |
| Abbildung 4-14: pankreatische Amylase im Serum Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) .....  | 159          |
| Abbildung 4-15: Flow-Chart der Studie VX20-445-111 – weitere Untersuchungen .....   | 287          |
| Abbildung 4-16: Flow-Chart der Studie VX20-445-112 – weitere Untersuchungen .....   | 295          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>       | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------------|---|
| ALP                    | Alkalische Phosphatasen   |
| ALT                    | Alanin-Aminotransferase   |
| AM-NutzenV             | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung   |
| AMIce/AMIS             | Arzneimittel-Informationssystem   |
| AST                    | Serum-Aspartat-Aminotransferase   |
| ATC-Code               | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code) |
| ATS                    | American Thoracic Society   |
| BMI                    | Body Mass Index   |
| BSC                    | Best Supportive Care  |
| BfArM                  | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte                             |
| CDC                    | Centers for Disease Control and Prevention                                      |
| CF                     | Zystische Fibrose (cystic fibrosis)   |
| CFQ-R                  | Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised   |
| CFQ-R <sub>Resp.</sub> | Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (respiratory domain)                      |
| CFTR                   | Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator                             |
| CONSORT                | Consolidated Standards of Reporting Trials                                      |
| COVID-19               | Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease-2019)                           |
| CTCAE                  | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                  |
| DIMDI                  | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                               |
| EG                     | Europäische Gemeinschaft  |
| ELX                    | Elexacaftor   |
| EMA                    | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)                    |
| EMBASE                 | Excerpta Medica dataBASE  |
| ERS                    | European Respiratory Society  |
| EU                     | Europäische Union   |
| EU-CTR                 | European Union Clinical Trials Register   |
| EudraCT                | European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database             |
| FAS                    | Full Analysis Set   |
| FC                     | Fäkales Calprotectin  |

| <b>Abkürzung</b>     | <b>Bedeutung</b>   |
|----------------------|--|
| FE-1                 | Fäkale Elastase-1 (fecal elastase-1)   |
| FEF <sub>25-75</sub> | Maximaler expiratorischer Fluss bei 25%-75% der forcierten Vitalkapazität bzw. maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%-75% der forcierten Vitalkapazität |
| FEV <sub>1</sub>     | Forciertes Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second)   |
| FEV <sub>1</sub> %   | Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second)                     |
| G-BA                 | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GERD                 | Gastroösophageale Refluxkrankheit  |
| GGT                  | Gamma-Glutamyltranspeptidase   |
| ICTRP                | International Clinical Trials Registry Platform  |
| IQWiG                | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| IRT                  | Immunreaktives Trypsinogen   |
| ITT                  | Intention to treat   |
| i.v.                 | Intravenös   |
| IVA                  | Ivacaftor  |
| KI                   | Konfidenzintervall   |
| LCI                  | Lung Clearance Index   |
| LCI <sub>2,5</sub>   | Anzahl der Lungenumschläge, die erforderlich sind, um die entidale Inertgaskonzentration auf 1/40 des Startwertes zu reduzieren                                  |
| LS                   | Least Squares  |
| MBW-Test             | Gasauswaschtest (Multiple-Breath Washout Test)   |
| MedDRA               | Medical Dictionary for Regulatory Activities   |
| MEDLINE              | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online  |
| MF                   | Minimalfunktion (minimal function)   |
| MMRM                 | Mixed Model Repeated Measures  |
| MTC                  | Mixed Treatment Comparison   |
| MW                   | Mittelwert   |
| NA                   | Not applicable   |
| NCT                  | National Clinical Trial number   |
| NHS                  | National Health Service  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| OL-FAS           | Open-label Full Analysis Set  |
| OL-SS            | Open-label Safety Set   |
| PASS             | Post Authorization Safety Study   |
| PD               | Pharmakodynamik   |
| PEEP             | Positive End-Expiratory Pressure  |
| PEP              | Positive Expiratory Pressure  |
| PE <sub>x</sub>  | Pulmonale Exazerbation  |
| PK               | Pharmakokinetik   |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA   |
| qAM              | Einmal jeden Morgen   |
| qPM              | Einmal jeden Abend  |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)                    |
| RF               | Restfunktion (residual function)  |
| SD               | Standardabweichung (standard deviation)   |
| SE               | Standardfehler (standard error)   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SJS              | Stephens-Johnson-Syndrom  |
| SmPC             | Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics) |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries   |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA  |
| STE              | Surrogate Threshold Effects   |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology                |
| SUE              | Schwerwiegendes UE  |
| SVR              | Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)                 |
| SwCl             | Schweißchlorid  |
| TE               | Treatment-emergent  |
| TEN              | Toxisch epidermale Nekrolyse  |
| TEZ              | Tezacaftor  |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design                     |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| UE               | Unerwünschtes Ereignis                                    |
| ULN              | Upper limit of normal                                     |
| USA              | Vereinigte Staaten von Amerika (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**

Das Arzneimittel Kaftrio<sup>®</sup> (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor<sup>1</sup>) wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor (im Folgenden: (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]) zur Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999, welches die 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze überschritten hat.

Entsprechend der im Beratungsgespräch am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) abgestimmten Aufteilung werden die folgenden fünf Anwendungsgebiete unterschieden (1):

- Anwendungsgebiet A: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation aufweisen (Modul 4 A)
- Anwendungsgebiet B: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Modul 4 B)
- Anwendungsgebiet C: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation<sup>2</sup> aufweisen (Modul 4 C)
- Anwendungsgebiet D: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen (Modul 4 D)
- Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Modul 4 E)

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für das Anwendungsgebiet A der (Klein-)Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren

---

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

<sup>2</sup> Patienten, die auf dem zweiten Allel eine R117H-Mutation tragen, werden ebenfalls im Anwendungsgebiet C betrachtet.

mit F508del/MF-Mutation. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit erfolgen.

### **Patientenpopulation**

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Summary of Product Characteristics, SmPC]) (2).

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

### **Interventionen und Vergleichstherapie**

Bei der zugelassenen Intervention für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren handelt es sich um die morgendliche Einnahme eines Beutels Granulat aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg) und der zusätzlichen Einnahme eines Beutels Granulat mit Ivacaftor (59,5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg; 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg) am Abend. Beide Gaben sollen im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden (2).

Als zVT für Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, wird Best Supportive Care (BSC) herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit demselben Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) (1). Zudem wurde BSC im Beschluss des G-BA vom Februar 2021 bzw. vom August 2022 für Patienten ab 12 Jahren bzw. für Patienten von 6 bis 11 Jahren bestätigt (3, 4). Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 2 bis 5 Jahren heranzuziehen ist, da seit der G-BA-Beratung keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen wurden.

Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren (1). Im vorliegenden Modul 4 A wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf die zusätzliche Gabe von BSC in den

Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination weiterhin als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezeichnet.

### **Endpunkte**

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

#### ***Morbidität***

- Absolute Veränderung des Lung Clearance Index (LCI)<sub>2,5</sub>
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI)
  - Absolute Veränderung des BMI z-Score
  - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
  - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1
- Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin
- Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum
- Absolute Veränderung der Lipase im Serum
- Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum
- Pulmonale Exazerbationen:
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation

#### ***Mortalität***

- Anzahl der Todesfälle

#### ***Sicherheit/Verträglichkeit***

- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patienten mit UE
  - Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
  - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad  $\geq 3$ )
  - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT):
  - Häufige UE nach SOC und PT
  - Häufige SUE nach SOC und PT
  - Häufige schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:
  - Erhöhte Transaminasewerte
  - Hautausschlag
  - Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

Weitere, auch für das vorliegende Anwendungsgebiet A als relevant betrachtete Endpunkte wie die Veränderung der Lungenfunktion und die Domänen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Fragebogens (CFQ-R) sind in den Modulen der Nutzenbewertungen für die Älteren zu finden (5, 6).

### Datenquellen

Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einarmigen Studie VX20-445-111, die Grundlage für die Zulassungserweiterung war. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie VX20-445-112 dargestellt, bei der es sich um eine Verlängerungsstudie zur Studie VX20-445-111 handelt. Zudem werden für die Bewertung des Zusatznutzens die vorliegende Evidenz zu Patienten ab 12 Jahren (die 24-wöchige RCT VX17-445-102 vs. der zVT BSC) bzw. für Patienten von 6 bis 11 Jahren (die 24-wöchige RCT VX19-445-116 sowie die einarmige Zulassungsstudie VX18-445-106) mit denselben Mutationen zum Zwecke des Evidenztransfers herangezogen. Tabelle 4-1 bietet einen Überblick der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien. Direkte vergleichende Evidenz gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, liegt nicht vor.

Tabelle 4-1: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien

| Studie       | Studiendesign                                       | Population   | Intervention     | Studiendauer |
|--------------|---|--|------------------|--------------|
| VX17-445-102 | Doppelblinde, parallele RCT Zulassungsstudie        | Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation                               | IVA/TEZ/ELX, BSC | 24 Wochen    |
| VX19-445-116 | Doppelblinde, parallele RCT                         | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation                        | IVA/TEZ/ELX, BSC | 24 Wochen    |
| VX18-445-106 | Einarmige, offene Phase-III-Studie Zulassungsstudie | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation | IVA/TEZ/ELX      | 24 Wochen    |

| Studie       | Studiendesign  | Population  | Intervention | Studiendauer |
|--------------|--|---|--------------|--------------|
| VX20-445-111 | Einarmige, offene Phase-III-Studie Zulassungsstudie                    | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation | IVA/TEZ/ELX  | 24 Wochen    |
| VX20-445-112 | Einarmige, offene Phase-III-Verlängerungsstudie zu Studie VX20-445-111 | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation | IVA/TEZ/ELX  | 96 Wochen    |

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Berücksichtigung identifizierter Studien wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

|                     | Einschlusskriterium   | Einschlussgrund | Ausschlusskriterium  | Ausschlussgrund |
|---------------------|---|-----------------|--|-----------------|
| <b>Population</b>   | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen                       | E1              | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel<br>oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <2 oder >5 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose | A1              |
| <b>Intervention</b> | Für Patienten von $\geq 10$ kg bis <14 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>einmal täglich Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/ Elexacaftor 80 mg (morgens) plus Ivacaftor</li> </ul> | E2              | Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung   | A2              |

|   | <b>Einschlusskriterium</b>  | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>  | <b>Ausschlussgrund</b> |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
|   | 59,5 mg im Abstand von 12 Stunden<br>Für Patienten $\geq 14$ kg:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden</li> </ul> |                        |   |                        |
| <b>Vergleichstherapie</b>   | BSC   | E3                     | Andere Vergleichstherapie   | A3                     |
| <b>Endpunkte</b>  | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalität</li> <li>Morbidität</li> <li>Lebensqualität</li> <li>Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet                       | E4                     | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet                | A4                     |
| <b>Studientyp</b>   | RCT   | E5                     | Keine RCT   | A5                     |
| <b>Studiendauer</b>   | Mindestens 24 Wochen  | E6                     | Weniger als 24 Wochen   | A6                     |
| <b>Studienstatus</b>  | Studie abgeschlossen <sup>a</sup>   | E7                     | Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor                    | A7                     |
| <b>Publikationstyp</b>  | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht   | E8                     | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten | A8                     |
| a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                        |   |                        |

Da keine randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) zur Darstellung und Beurteilung des Zusatznutzens existiert, wurde zusätzlich nach nicht vergleichenden Studien gesucht. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien Nummer E3 und E5 wurden hierfür entsprechend angepasst (siehe Tabelle 4-5).

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

### **Studienqualität**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX20-445-111 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung in der betrachteten Altersgruppe war. Die Studie besitzt auf Studienebene aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohes Verzerrungspotenzial.

Die Studie VX20-445-111 wird dennoch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da im Anwendungsgebiet keine RCT vorliegt und es sich bei der Studie VX20-445-111 um die bestverfügbare und zulassungsbegründende Evidenz handelt.

Ergänzt werden die Nachweise der Studie VX20-445-111 durch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-445-112. Als unterstützende Evidenz liefert diese Studie wichtige Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und trägt somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Zusätzlich werden die Studien der älteren Populationen betrachtet, welche auch von der EMA zur Bewertung herangezogen wurden. Für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet liegen dieselben Mutationen im CFTR-Gen vor (heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation) wie in den zwei früher bewerteten Anwendungsgebieten für Patienten ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren, womit ein Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung erfüllt ist.

Der Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet der Patienten ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren wurde jeweils anhand von RCT (VX17-445-102 bzw. VX19-445-116) von hoher Qualität belegt, welche den direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) mit der zVT BSC ermöglichen. Für Patienten von 6 bis 11 Jahren lagen darüber hinaus die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 vor (3, 4).

### **Validität der herangezogenen Endpunkte**

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

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen werden, sind patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2 der vorliegenden Nutzenbewertung bzw. in den Modulen der Nutzenbewertungen für die Älteren (5, 6)).

### **Evidenzstufe**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf der oben genannten einarmigen Zulassungsstudie VX20-445-111, deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 sowie der Übertragbarkeit der Ergebnisse von RCT und einer einarmigen Zulassungsstudie mit Patienten im Indikationsgebiet ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren.

Die Studien VX20-445-111, VX20-445-112 und VX18-445-106 weisen mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad auf (Evidenzstufe IV).

Mit den RCT VX17-445-102 und VX19-445-116 liegen Studien mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib).

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Das Anwendungsgebiet A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Basis der einarmigen Studie VX20-445-111 sowie deren ergänzend herangezogenen Verlängerungsstudie VX20-445-112. In diesen Studien sind (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, eingeschlossen. Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren mit F508del/MF-Mutation (Studie VX17-445-102 für Patienten ab 12 Jahren, Studie VX19-445-116 und VX18-445-106 für Patienten von 6 bis 11 Jahren) (5, 6) auf die hier relevante Population der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen.

### **Zusammenführung der Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Studien anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet. Eine kurze Ergebnisübersicht der Studie VX20-445-111 ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111

| <b>Endpunkt</b>                                       | <b>Effekt<br/>(Studie VX20-445-111, N=52)</b>                           |   |
|---|---|---|
| <b>Morbidität</b>                                     |   |   |
| Absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub>           | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -0,92±0,12<br>[-1,16; -0,67];<br><0,0001    |
| Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -52,68±2,13<br>[-56,97; -48,39];<br><0,0001 |



| Endpunkt   | Effekt<br>(Studie VX20-445-111, N=52)                                   |   |
|--|---|---|
| Absolute Veränderung der Wachstumsparameter                  |   |   |
| Absolute Veränderung des BMI                                 | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | 0,10±0,58<br>[-0,06; 0,26];<br>0,2347           |
| Absolute Veränderung des BMI z-Score                         | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | 0,14±0,06<br>[0,02; 0,26];<br>0,0243            |
| Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score               | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | 0,05±0,04<br>[-0,04; 0,13];<br>0,2729           |
| Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score                 | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -0,07±0,03<br>[-0,13; -0,01];<br>0,0187         |
| Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1                  | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | 25,95±10,69<br>[3,98; 47,92];<br>0,0224         |
| Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin                | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -96,24±50,47<br>[-198,87; 6,40];<br>0,0652      |
| Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -135,48±13,03<br>[-161,65; -109,30];<br><0,0001 |
| Absolute Veränderung der Lipase im Serum                     | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -21,41±2,21<br>[-25,85; -16,97];<br><0,0001     |
| Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum     | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -15,70±1,66<br>[-19,02; -12,37];<br><0,0001     |

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Effekt<br/>(Studie VX20-445-111, N=52)</b> |               |
|---|---|---------------|
| <b>Pulmonale Exazerbationen</b>   |   |               |
| Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation   | n/N (%)                                       | 6/52 (11,54)  |
| Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation                      | n/N (%)                                       | 0/52 (0)      |
| Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation | n/N (%)                                       | 0/52 (0)      |
| <b>Mortalität</b>   |   |               |
| Anzahl der Todesfälle   | n/N (%)                                       | 0/52 (0)      |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>   |   |               |
| Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen  | n/N (%)                                       | 51/52 (98,08) |
| Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen  | n/N (%)                                       | 1/52 (1,92)   |
| Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad ≥3)   | n/N (%)                                       | 0/52 (0)      |
| Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten                           | n/N (%)                                       | 1/52 (1,92)   |
| <b>Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT</b>                            |   |               |
| <b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  |   |               |
| Gesamte SOC   | n/N (%)                                       | 37/52 (71,15) |
| PT: Husten  | n/N (%)                                       | 31/52 (59,62) |
| PT: Rhinorrhoe  | n/N (%)                                       | 15/52 (28,85) |
| PT: Nasenverstopfung  | n/N (%)                                       | 10/52 (19,23) |
| <b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   |   |               |
| Gesamte SOC   | n/N (%)                                       | 28/52 (53,85) |
| PT: COVID-19  | n/N (%)                                       | 11/52 (21,15) |
| PT: Infektion der oberen Atemwege   | n/N (%)                                       | 7/52 (13,46)  |
| <b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>   |   |               |
| Gesamte SOC   | n/N (%)                                       | 26/52 (50,00) |
| PT: Erbrechen   | n/N (%)                                       | 14/52 (26,92) |

| Endpunkt   | Effekt<br>(Studie VX20-445-111, N=52)                             |               |
|--|---|---------------|
|  | SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 20/52 (38,46) |
| PT: Fieber   | n/N (%)   | 17/52 (32,69) |
| SOC: Untersuchungen  |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 18/52 (34,62) |
| PT: Alanin-Aminotransferase erhöht   | n/N (%)   | 7/52 (13,46)  |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 16/52 (30,77) |
| PT: Ausschlag  | n/N (%)   | 9/52 (17,31)  |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 10/52 (19,23) |
| PT: Appetit vermindert   | n/N (%)   | 8/52 (15,38)  |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems  |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 9/52 (17,31)  |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen  |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 8/52 (15,38)  |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen   |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 8/52 (15,38)  |
| Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse  |   |               |
| Erhöhte Transaminasewerte  | n/N (%)   | 7/52 (13,46)  |
| Hautausschlag  | n/N (%)   | 11/52 (21,15) |
| Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose   | n/N (%)   | 5/52 (9,62)   |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX20-445-111 (7). |   |               |

### **Morbidität**

#### *Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> (als Messung der Lungenfunktion)*

Der LCI ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Der LCI hat bei jungen Patienten eine wesentlich höhere Sensitivität als die Spirometrie und korreliert gut mit den

bereits vorliegenden strukturellen Lungenschäden (8-10). So kann bereits in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. inwieweit Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Hieraus eröffnet sich die Möglichkeit einer früheren Intervention, welche einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegenwirken kann, womit ihr weiterer Abfall verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden kann. Dies erkennt der G-BA in früheren Bewertungen von CFTR-Modulatoren an und hat den Parameter  $LCI_{2,5}$  zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (4, 11, 12). In der klinischen Praxis ist der  $LCI_{2,5}$  ein für die Erfassung von frühen Veränderungen der CF etablierter Diagnosewert. In der Studie VX20-445-111 betrug die mittlere absolute Veränderung des  $LCI_{2,5}$  über 24 Wochen anhand der Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analyse -0,92 ([95%-Konfidenzintervall] [KI]: [-1,16; -0,67];  $p < 0,0001$ ). Für die Patienten sinken somit die mittleren Werte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) statistisch signifikant um 0,92 Lungenvolumina, die umgewälzt werden müssen, um das Markergas auf 2,5% (ein Vierzigstel) seiner Ausgangskonzentration zu senken ( $p < 0,0001$ ). Der mittlere  $LCI_{2,5}$ -Wert lag damit nach 24 Wochen unter der Obergrenze des Normalbereichs des LCI ( $< 8,0$  Lungenumsätzen). Dies entspricht einer patientenrelevanten Verbesserung der Ventilationshomogenität und somit der Lungenfunktion. In der Verlängerungsstudie der Studie VX20-445-111 (Studie VX20-445-112) hielt dieser Effekt bei den Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation über weitere 48 Wochen an (-0,97 ([95%-KI]: [-1,29; -0,65])). Dieses Ergebnis bedeutet gleichzeitig, dass es für die Patienten über 72 Wochen also ca. 1,5 Jahre hinweg keine Progression der Lungenveränderung gab, welche bei einer ausschließlich symptomatischen Therapie zu erwarten ist.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten ab 6 Jahren unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber der zVT BSC beobachtet (Differenz der absoluten Veränderung des  $LCI_{2,5}$  anhand MMRM-Analyse für Studie VX18-445-116: -2,26; [95%-KI]: [-2,71; -1,81];  $p < 0,0001$ ) (6). Auch konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent [ $FEV_1\%$ ], für Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren beobachtet werden (Differenz der adjustierten mittleren Änderung des  $FEV_1\%$  anhand MMRM-Analyse für Studie VX17-445-102: 14,25; [95%-KI]: [12,73; 15,77],  $p < 0,001$  bzw. für Studie VX19-445-116: 11,01; [95%-KI]: [6,89; 15,12],  $p < 0,0001$ ) (5, 6).

#### *Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration*

Die Schweißchlorid-Konzentration wird zur konfirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR-Kanalproteins ab. Die Schweißchlorid-Konzentration ist ein anerkannter, patientenrelevanter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (13) und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patienten assoziiert ist (14). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterungen für den CFTR-Modulator Ivacaftor bei CF-Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchlorid-Konzentration bestätigt und ihn zur

Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen (15-17). In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration ein Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von CFTR-Modulatoren gesehen (15-17). Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten von 2 bis 5 Jahren herangezogen werden und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Auch der G-BA hat die Schweißchlorid-Konzentration bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, da diese die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt (3, 18-26).

Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher, patientenrelevanter Parameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt und zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kausal wirkt. Die starke Assoziation zwischen höherer CFTR-Funktion und Schweißchlorid-Absenkung durch einen CFTR-Modulator konnte auch mit epidemiologischen Daten bestätigt werden (27).

In der Studie VX20-445-111 zeigte die mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Abnahme um 52,68 mmol/L (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: -52,68 mmol/L ([95%-KI]: [-56,97; -48,39];  $p < 0,0001$ )). Mit dieser wesentlichen Senkung der Schweißchlorid-Konzentration erreichen die (Klein-)Kinder nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Werte, die im Mittel unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes für eine pathologische Chlorid-Konzentration liegen (60 mmol/L), obwohl sie zu Baseline mit einer mittleren Schweißchlorid-Konzentration von 100,80 mmol/L (Standardabweichung [standard deviation, SD]: 12,00) deutlich pathologische Werte aufwiesen. Damit sind diese prä-post-Behandlungseffekte auch klinisch relevant (28). Die Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration hielt in der Verlängerungsstudie an (mittlere absolute Veränderung bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: -59,1 mmol/L ([95%-KI]: [-63,3; -54,8])).

Eine deutliche Verbesserung in ähnlicher Größenordnung wie für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren konnte für diesen Parameter im Mittel auch bei Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit derselben Mutation im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC gezeigt werden (Differenz der adjustierten mittleren Änderung Schweißchlorid-Konzentration anhand MMRM-Analyse für Studie VX17-445-102: -41,84 mmol/L; [95%-KI]: [-44,40; -39,28];  $p < 0,001$  bzw. Studie VX19-445-116: -51,18 mmol/L; [95%-KI]: [-55,31; -47,05];  $p < 0,0001$ ) (5, 6).

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

*Absolute Veränderung der Wachstumsparameter  
(BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)*

Der BMI, das Körpergewicht und die Körpergröße stellen bei Patienten mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Die z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße können bei (Klein-)Kindern herangezogen werden, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen. Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, daher sollte das Ziel eine Stabilisierung oder Verbesserung sein.

In der Studie VX20-445-111 zeigten sich zu Baseline die Wachstumsparameter der (Klein-)Kinder normal und blieben über die Behandlungsphase erhalten. Die mittlere absolute Änderung des BMI zu Woche 24 betrug 0,10 kg/m<sup>2</sup> ([95%-KI]: [-0,06; 0,26]; p=0,2347). Unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung blieb dieser Wert erhalten: Beim z-Score des BMI zeigte sich eine signifikante mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse von 0,14 ([95%-KI]: [0,02; 0,26]; p=0,0243). Die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score betrug zwischen Baseline und Woche 24 anhand der MMRM-Analyse 0,05 ([95%-KI]: [-0,04; 0,13]; p=0,2729). Die mittlere absolute Änderung des Körpergröße z-Score betrug zu Woche 24 (-0,07 ([95%-KI]: [-0,13;-0,01]; p=0,0187)). In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 konnte über weitere 48 Wochen der Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Wachstumsstatus beobachtet werden.

In der Gesamtschau zeigen die zuvor beschriebenen Studiendaten eine Stabilisierung der Wachstumsparameter, was insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie spricht. Daraus lässt sich schließen, dass bei früher Intervention eine Stabilisierung in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden kann, 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 (29, 30).

Auch bei Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit gleicher Mutation konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber der zVT BSC hinsichtlich der Wachstumsparameter eine Stabilisierung bzw. Verbesserung erzielt werden (Studie VX17-445-102, Differenz der adjustierten mittleren Änderung BMI anhand MMRM-Analyse: 1,04 kg/m<sup>2</sup>; [95%-KI]: [0,85; 1,23]; p<0,001; mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score anhand der MMRM-Analyse: 0,30; [95%-KI]: [0,17; 0,43]; p<0,001 bzw. Studie VX19-445-116, Differenz der adjustierten mittleren Änderung BMI anhand MMRM-Analyse: 0,66 kg/m<sup>2</sup>; [95%-KI]: [0,37; 0,95]; p<0,0001; mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score anhand der MMRM-Analyse: 0,28; [95%-KI]: [0,14; 0,41]; p<0,0001; mittlere absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score anhand der MMRM-Analyse: 0,23; [95%-KI]: [0,14; 0,32]; p<0,0001; mittlere absolute Veränderung des Körpergröße z-Score anhand der MMRM-Analyse: 0,05; [95%-KI]: [-0,01; 0,10]; p=0,1064) (5, 6).

*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 (31). In der Studie VX20-445-111 lag zu Baseline der mittlere Wert der FE-1 bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren unterhalb des etablierten Schwellenwertes von 200 mg/kg für eine exogene pankreatische Insuffizienz (der mittlere Wert lag bei 22,52 mg/kg). Damit wies zu Baseline ein Großteil der Patienten sogar eine schwere Pankreasinsuffizienz (<50 mg/kg) auf. Nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg die FE-1 im Mittel auf 47,61 mg/kg, was einer Verbesserung entspricht (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: 25,95 mg/kg (95%-KI: [3,98; 47,92]; p=0,0224)). In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 konnte bis Woche 48 eine weitere Zunahme der FE-1 beobachtet werden, sodass der Großteil der Patienten nun oberhalb des Schwellenwertes einer schweren Pankreasinsuffizienz lag (89,8 mg/kg [SD: 139,0]).

Der deutliche Anstieg der FE-1 auf 47,61 mg/kg im Mittel (bzw. 89,8 mg/kg in der Verlängerungsstudie) weist auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher als irreversibel galt. Dies zeigt sich auch darin, dass unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Studie VX20-445-111 bzw. deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 der Anteil an Patienten mit Pankreassuffizienz anstieg. So zeigten zu Baseline nur 2 Patienten eine Pankreassuffizienz, bis Woche 24 stieg dieser Anteil auf 6 Patienten (8,0%) an und lag bis Woche 72 bei 13 Patienten (18,6%). Diese Verbesserung der Pankreasfunktion ist laut ärztlicher Fachvertreter (bei [Klein-]Kindern 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 (32).

Bei den Untersuchungen der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren wurde der Endpunkt FE-1 nicht erhoben.

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 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 (33, 34). 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 (33, 34). Durch die Behandlung mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigte sich in der Studie VX20-445-111 eine Verbesserung des FC, welches im Mittel mit Werten weit über dem oberen Normwert (von 50 mg/kg) startete (280,33 mg/kg). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 betrug -96,24 mg/kg (95%-KI: [-198,87; 6,40];  $p=0,0652$ ). Dies deutet auf eine Verbesserung der Darmentzündung hin.

Bei den Untersuchungen der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren wurde der Endpunkt FC nicht erhoben.

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

Das IRT ist ein wichtiger Marker für Gewebestress des Pankreas und wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings untersucht (35). In der Studie VX20-445-111 zeigte sich unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anhand der MMRM-Analyse eine deutliche und statistisch signifikante Abnahme der mittleren Konzentration des IRT im Serum um 135,48  $\mu\text{g/L}$  (95%-KI: [-161,65; -109,30];  $p<0,0001$ ), was auf eine Reduktion von Pankreasgewebeschäden schließen lässt. Diese 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 (Klein-)Kinder einen multifaktoriellen Vorteil für die körperliche Entwicklung, Ernährungssituation und damit u. a. auch der Lungenfunktion nach sich ziehen.

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 (36), zeigten sich bei der mittleren absoluten Änderung zwischen Baseline und Woche 24 eine statistisch signifikante Abnahme der Lipase im Serum um 21,41 U/L (95%-KI: [-25,85; -16,97];  $p<0,0001$ ) und der pankreatischen Amylase im Serum um 15,70 U/L (95%-KI: [-19,02; -12,37];  $p<0,0001$ ). Erhöhte Messwerte deuten auf eine Entzündung des Pankreas hin.

Bei den Untersuchungen der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren wurden die Endpunkte IRT im Serum, Lipase im Serum und pankreatische Amylase im Serum nicht erhoben.

#### *Pulmonale Exazerbationen*

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod (37-41). Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen (42-45). Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden (46-48). In der Studie VX20-445-111 wiesen bis Woche 24 sechs Patienten (11,54%) eine pulmonale Exazerbation auf; eine



Behandlung mit i.v. Antibiotika oder eine Hospitalisierung war aber nicht erforderlich. Insgesamt traten in der Studie VX20-445-111 und in der Verlängerungsstudie VX20-445-112 über 72 Wochen unabhängig vom Genotyp bei 27 Patienten (Patienten mit hF508del-Mutation als auch Patienten mit F508del/MF-Mutation) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf (36%).

Bis Woche 24 traten bei Patienten ab 12 Jahren in der Studie VX17-445-102 bei insgesamt 31 Patienten (15,5%) pulmonale Exazerbationen auf, eine Behandlung mit Antibiotika oder eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen war bei 9 Patienten (4,5%) bzw. 7 Patienten (3,5%) erforderlich. Bis Woche 24 traten bei Patienten ab 6 Jahren in der Studie VX18-445-116 bei einem Patienten (1,7%) pulmonale Exazerbationen auf.

Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von pulmonalen Exazerbationen zwischen den verschiedenen Altersgruppen ist aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern und Operationalisierungen des Endpunktes in den zugrundeliegenden Studien nicht sinnvoll.

Die Daten der Patienten ab 12 Jahren mit derselben Mutation zeigen im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC eine statistisch signifikante Verminderung der pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (5). Hierbei handelt es sich gemäß G-BA um eine nachweisliche Verbesserung des Gesundheitszustands, die patientenrelevant ist und die vom G-BA zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit derselben Mutation herangezogen wurde (3). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten ab 6 Jahren unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber BSC beobachtet (6).

Wie wichtig eine frühe Intervention mit einem CFTR-Modulator im (Klein-)Kindesalter ist, zeigen auch Daten aus dem deutschen Mukoviszidose-Register: Im gesamten Jahr 2021 wiesen mehr als 30% der Kinder bis 5 Jahre, ungeachtet des Genotyps, eine antibiotisch behandelte pulmonale Exazerbation auf. Die Mehrheit der betroffenen Kinder in dieser Altersgruppe (77,6%) wird bislang nicht mit einem CFTR-Modulator therapiert (49). Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden. 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 (50).

## ***Mortalität***

### *Anzahl der Todesfälle*

Es trat im Studienverlauf der Studie VX20-445-111 (Anwendungsgebiet A) sowie während der Verlängerungsphase (Studie VX20-445-112) kein Todesfall auf. Ebenso kam es bei den Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit derselben Mutation unter der Therapie mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Studienverlauf der Studien VX18-445-102 bzw. VX19-445-116 zu keinem Todesfall (5, 6).

### ***Sicherheit/Verträglichkeit***

#### ***Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten***

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von UE zeigten sich im Rahmen der Studie VX20-445-111 im Allgemeinen keine Auffälligkeiten. Es traten keine schweren UE (Grad  $\geq 3$ ) auf. Lediglich ein Patient wies mehrere SUE auf (anale Inkontinenz, Harninkontinenz, anomales Verhalten) und brach die Therapie ab. Die medizinische Historie dieses Patienten beinhaltete, zusätzlich zur CF, eine GERD (gastroösophageale Refluxkrankheit), Pankreasversagen, Gastrostomie, geringe Gewichtszunahme, Adoption im frühen Alter sowie gut kontrollierte Aufmerksamkeitsprobleme. Auch nach einer weiteren 48-wöchigen Behandlung (in der Verlängerungsstudie VX20-445-112) zeigte sich keine Veränderung des Sicherheitsprofils gegenüber der vorausgegangenen Studie VX20 445 111; es entspricht (entsprach?) dem etablierten Sicherheitsprofil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor): Bis zu diesem Zeitpunkt wiesen insgesamt 13 Patienten (18,6%) mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation ein SUE auf, 5 Patienten (7,1%) zeigten schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) und bei 2 Patienten (2,9%) traten UE auf, die zum Therapieabbruch führten.

#### ***Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT***

In der Studie VX20-445-111 traten am häufigsten die UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (71,15%) auf, wobei das häufigste PT Husten (59,62%) war. Auch Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (53,85%) sowie UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (50,00%) traten häufig auf.

In der Verlängerungsstudie VX20445-112 kamen im Vergleich zur Studie VX20-445-111 keine unerwarteten UE hinzu (am häufigsten traten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf [PT Husten 78,6%]).

#### ***Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse***

Während der Studie VX20-445-111 wiesen 13,46% der Patienten erhöhte Transaminasewerte auf. Einen Hautausschlag zeigten 21,15% der Patienten und infektiöse pulmonale Exazerbationen traten bei 9,62% der Patienten auf. Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend oder schwer. Bis Woche 48 der Verlängerungsstudie VX20-445-112, bei der Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation zusammen betrachtet wurden, betrug der Anteil der Patienten mit erhöhten Transaminasewerten 10,0% und der Anteil der Patienten mit einem Hautausschlag 11,4%.

Insgesamt ergeben sich bei der Sicherheit/Verträglichkeit bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, keine auffälligen Abweichungen zu den Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit derselben Mutation. Für Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren konnte gezeigt werden, dass ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC vorliegt (5, 6). So

konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 12-Jährigen eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden, die sich in einer deutlichen Reduktion der PT Husten und Bluthusten äußerte (5). Bei Patienten ab 6 Jahren äußerte sich die stärkere Verbesserung der Lungenfunktion in einer deutlichen Reduktion der PT infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose und Husten (6).

### ***Bestätigung der Studiendaten durch den Versorgungsalltag***

Die Ergebnisse der klinischen Studien konnten mittlerweile mit Daten des Versorgungsalltags bestätigt werden. Für die Patientenpopulation ab 12 Jahren liegen (Interims-)Ergebnisse einer Post Authorization Safety Study (PASS, Studie VX20-445-120) (51) sowie einer Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers (52) vor. Im Ergebnis zeigte sich eine sehr gute, mit BSC vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Gesamtpopulation (alle Altersgruppen) (51) sowie eine Verbesserung der Lungenfunktion, des BMI-Wertes (51, 52) und der Schweißchlorid-Konzentration (52). Nach zwei Jahren Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigten die Patienten einen deutlichen Rückgang an Krankenhauseinweisungen und pulmonalen Exazerbationen. Ebenso konnte eine deutlich verminderte Mortalität und ein Rückgang der Lungentransplantationen bei CF-Patienten unter Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet werden (51).

Darüber hinaus konnte von Lee et al. in einer Untersuchung der Abnahme der Lungenfunktion über die Zeit gezeigt werden, dass es bei mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelten Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren im Durchschnitt zu keiner Verschlechterung der Lungenfunktion kam. Im Gegensatz dazu war ein Rückgang der Lungenfunktion bei Patienten aus dem Versorgungsalltag zu verzeichnen, die für eine CFTR-Modulator-Therapie nicht in Frage kamen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vermag somit die Verschlechterung der Lungenfunktion über einen längeren Zeitraum aufzuhalten (53).

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

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit derselben Mutation wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert. Für die älteren Patienten (CF-Patienten ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren, die jeweils heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen) wurde jeweils auf Basis direkter Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC vom G-BA ein Zusatznutzen vergeben. Für Patienten ab 12 Jahren liegt in diesem Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß (3) und für Patienten von 6 bis 11 Jahren von beträchtlichem Ausmaß (4) vor.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (54) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und

Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert (55).

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz von Daten von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren) mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (5, 6), auf (Klein-)Kinder mit CF von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen.

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

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

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert:

***Kriterium 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersstufen mit derselben Mutation***

Die Patienten der Zielpopulation haben denselben krankheitsverursachenden Genotyp im CFTR-Gen wie Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters.

Das molekulare „Target“ von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist das Proteinprodukt des CFTR-Allels, daher ist das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend (56, 57). Unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) spricht bei einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) trägt nicht zur Wirksamkeit bei (58, 59).

Im Rahmen der Studie VX20-445-111 wurde in Teil A die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersucht und für Patienten von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation die adäquate, körperrgewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 18 Jahren erreicht werden (60). Damit sind für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Patientenkollektiv im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer zuvor bei Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren gezeigt werden konnten.

Hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist demnach kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist.

***Kriterium 2: Das Erscheinungsbild der CF ist gleich bei Patienten mit derselben Mutation***

Die CF ist eine genetisch bedingte, multisystemische, chronisch progrediente Erkrankung. Der Defekt im CFTR-Gen ist bereits vor Geburt vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit (61-63). Je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) wird der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen Schäden und der Pankreasschäden) vorherbestimmt. Dabei sind die Symptome und die Schnelle des Progresses der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (64).

Da die (Klein-)Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes die gleiche krankheitsverursachende Mutation (F508del/MF-Mutation) wie die älteren Populationen im Indikationsgebiet aufweisen, ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten. Auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sind und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können.

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter (47, 48). Schon Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen (48, 61). Die Erkrankung der Lunge ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Die bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit bestehenden pathophysiologischen Veränderungen der Atemwege setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich in der Jugend sowie im Erwachsenenalter (47, 48, 65-69). Obwohl die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig ist, lassen sich die strukturellen Veränderungen der bereits manifestierten Lungenerkrankung und eventuell bestehende Beeinträchtigungen des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen mittels LCI<sub>2,5</sub> erfassen (8, 47). Auch Pankreasdysfunktion (70) und damit verbunden ein schlechter Ernährungsstatus (42, 71, 72) sowie eine Lebererkrankung sind bereits früh präsent. Dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie FE-1, für diese Patienten reduziert (73, 74), die Marker für Pankreas-Stress, wie IRT (75, 76) sind hingegen erhöht. Auch der Marker für eine Darmentzündung FC, welcher mit Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert ist (33), liegt in diesem Alter schon erhöht vor (77).

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der jedoch durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Die Krankheitsursache (Defekt im CFTR-Gen, der Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursacht), die Mechanismen der multiplen Organschädigungen sowie der Krankheitsverlauf an sich sind wiederum bei CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen,

vergleichbar. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Hintergründe (78, 79). Das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist damit erfüllt.

***Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist bei CF-Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation von älteren auf jüngere Patientengruppen übertragbar***

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX20-445-111 für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Eine kurze Übersicht der Studienergebnisse findet sich auch in Tabelle 4-92.

Für Patienten von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, können hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit derselben Mutation beobachtet werden, wie ausführlich in Abschnitt Zusammenführung der Ergebnisse dargestellt. Ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung ist zudem gegeben, da die zVT sowohl für (Klein-)Kinder ab 2 Jahren als auch für Patienten ab 6 und 12 Jahren identisch ist (BSC).

Das Kriterium 3 der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit ist hiermit erfüllt.

Zusammenfassend sind alle drei Kriterien (identischer Wirkmechanismus, identisches Erscheinungsbild und Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit) erfüllt und können für einen Evidenztransfer als zutreffend angesehen werden.

***Fazit zum Evidenztransfer***

Zusammengefasst zeigt sich, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen mit derselben Mutation (heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation) aber unterschiedlichen Altersklassen erfüllt sind: (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren (vorliegendes Anwendungsgebiet) und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bzw. Patienten ab 12 Jahren.

Entsprechend der Rationalen des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Ivacaftor-Kombinationen ist die Übertragbarkeit der Daten von älteren CF-Patienten mit F508del/MF-Mutation auf Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit derselben Mutation aus den folgenden Gründen gegeben:

- Die CF 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. So ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Charakteristika (79).

- Der CFTR-Korrektor-Effekt von Elexacaftor bzw. Tezacaftor und der CFTR-Potentiator-Effekt von Ivacaftor führt zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen unabhängig vom Alter.
- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg in den Studien VX17-445-102 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation) und VX19-445-106 (CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patienten mit hF508del-Mutation) und VX20-445-111 (CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patienten mit hF508del-Mutation) gezeigt werden (56, 57, 80).
- Es wurde eine klinisch relevante Wirkung bei Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit denselben Genotypen waren .
- In den Studien VX17-445-102 bzw. VX19-445-116 konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC bei CF-Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit demselben Genotyp gezeigt werden (5, 6).
- Klinische Experten berichten aus dem Versorgungsalltag, dass die Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion durch die Tripel-Kombinationstherapie bei Vorliegen einer F508del-Mutation unabhängig von der Mutation auf dem anderen Allel zu beobachten ist und dies auch bei jüngeren Patienten zutrifft (81).
- Die zVT für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patienten ab 6 und ab 12 Jahren sind identisch (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 VX19-445-116 bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie der Studie VX17-445-102 bei Patienten ab 12 Jahren ist daher möglich und angezeigt.

Auch die EMA hat die Studie VX20-445-111 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf die hier vorliegenden (Klein-)Kinder herangezogen. Die EMA stellt fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patienten ab 12 Jahren sowie ab 6 Jahren und der Studie für (Klein-)Kinder ab 2 Jahren, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegen (82). Die zwei bisherigen Nutzenbewertungen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem

zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, führten jeweils zur Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA (in chronologischer Reihenfolge): eines erheblichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren (3) und eines beträchtlichen Zusatznutzens für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (4). Grundlage für den Nachweis eines Zusatznutzens waren jeweils Ergebnisse direkter Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der zVT BSC (5, 6).

### **Besondere Bedeutung eines frühzeitigen Behandlungsbeginns bei CF und Überlebenszeitverlängerungs-Modellierung**

Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn kann weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken können.

Die klinische Manifestation der CF beginnt häufig bereits intrauterin. Die bereits frühzeitig auftretenden Organschäden progredieren unbehandelt bis hin zu irreversiblen Schäden. Die Symptome werden ausgeprägter je älter ein Patient wird. Die meisten Säuglinge haben eine erhöhte Schweißchlorid-Konzentration, messbare pulmonale Manifestationen und eine exokrine Pankreasinsuffizienz (70), die auf eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse intrauterin zurückzuführen ist (83). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (42, 70-72). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (84). Auch Lebererkrankungen (85) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (69, 86) 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 (87). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar (47, 48, 68, 69). Das Ziel des möglichst frühen Therapiebeginns ist es, dem durch die CF unausweichlichen Abfall der Lungenfunktion vorzubeugen, oder diesen zumindest deutlich zu verlangsamen. Dies wiederum ist mit einer längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität (88) und einer verbesserten Lebenserwartung (88-91) 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 (92, 93). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (42, 94). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (95), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (84, 96) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden.



Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei (Klein-)Kindern konsequent 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 Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Kinder mit F508del/MF-Mutation bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten zu.

Die Daten einer Überlebenszeit-Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet beruhen, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem 2. Lebensjahr beginnen, im Vergleich zur zVT BSC gesteigert werden kann. Der geschätzte Zugewinn beträgt im Modell 37,3 Lebensjahre bei einer lebenslangen Behandlung. Dies legt nahe, dass durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Lebenserwartung der Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt (97). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem 2. Lebensjahr spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Das Modell zeigte in einer Analyse von Lopez et al. (98) für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine mediane prognostizierte Überlebenszeit von 71,6 Jahren. Dies war ein Anstieg um 33,5 Jahren gegenüber BSC allein. Die Modellierung von Lopez et al. kommt damit zu einer vergleichbaren Überlebenszeitverlängerung wie die zuvor dargestellte Modellierung.

Gegenwärtig ist noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (im Vergleich zu weitgehend vergleichbaren Patienten unter Ivacaftor) 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 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 (99). 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 (100, 101). Diese Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (100, 101) begrenzen somit die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse dieser vorgelegten Überlebenszeit-Modellierung.

Die Ergebnisse der Modellierungen deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit CFTR-Modulatoren das Überleben von CF-Patienten erheblich verlängern kann, wobei ein frühzeitiger Beginn der Behandlung eine nahezu normale Lebenserwartung ermöglichen könnte.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**

#### **Zusatznutzen**

In der Gesamtschau 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 besteht eine Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens – insbesondere bezüglich des LCI<sub>2,5</sub> und des BMI z-Score – von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für ältere Patienten auf die Population der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen. Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens für das Gesamtkollektiv für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.**

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Arzneimittel Kaftrio® ist eine Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor<sup>3</sup>), welches als Kombinationstherapie mit Ivacaftor gegeben wird (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor])<sup>4</sup> (2). Die Kombinationstherapie ist seit August 2020 für die Behandlung der CF bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation aufweisen, von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassen. Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet erweitert. Das entscheidende Kriterium für die zulassungskonforme Anwendung ist nun das Vorhandensein mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen (102, 103). Am 07.01.2022 wurde die Zulassung für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und am 22.11.2023 für die Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen,

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

<sup>4</sup> In den nachfolgenden Tabellen wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur besseren Lesbarkeit analog zu den Studienunterlagen nur mit IVA/TEZ/ELX abgekürzt.

erteilt. Das im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet A umfasst dabei Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die mit einer Minimalfunktion des CFTR-Proteins assoziiert ist. Diese werden im Folgenden als Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen oder als Patienten mit F508del/MF-Mutation bezeichnet.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, den Zusatznutzen der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur Behandlung von Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation gegenüber der zVT abzuleiten. Die Darstellung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit. Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) (104), welches die Umsatzschwelle in Höhe von 30 Millionen Euro gemäß § 35a, Absatz 1, Satz 12 überschritten hat.

### **Patientenpopulation**

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) (2).

Entsprechend der im Beratungsgespräch am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit dem G-BA abgestimmten Aufteilung werden die folgenden fünf Anwendungsgebiete unterschieden (1):

- Anwendungsgebiet A: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation aufweisen (Modul 4 A)
- Anwendungsgebiet B: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Modul 4 B)
- Anwendungsgebiet C: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation<sup>5</sup> aufweisen (Modul 4 C)

---

<sup>5</sup>Patienten, die auf dem zweiten Allel eine R117H-Mutation tragen, werden ebenfalls im Anwendungsgebiet C betrachtet.

- Anwendungsgebiet D: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen (Modul 4 D)
- Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Modul 4 E)

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

### **Interventionen und Vergleichstherapie**

Bei der zugelassenen Intervention für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren handelt es sich um die morgendliche Einnahme eines Beutels Granulat aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg) und der zusätzlichen Einnahme eines Beutels Granulat mit Ivacaftor (59,5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg; 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg) am Abend. Beide Gaben sollen im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden (2).

Als zVT für Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, wird BSC herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit demselben Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) (1). Zudem wurde BSC im Beschluss des G-BA vom Februar 2021 bzw. vom August 2022 für Patienten ab 12 Jahren bzw. für Patienten von 6 bis 11 Jahren bestätigt (3, 4). Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 2 bis 5 Jahren heranzuziehen ist, da seit der G-BA-Beratung keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen wurden.

Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren (1). Im vorliegenden Modul 4 A wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf die zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination weiterhin als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezeichnet.

**Endpunkte**

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

**Morbidität**

- Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub>
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des BMI
  - Absolute Veränderung des BMI z-Score
  - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
  - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1
- Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin
- Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum
- Absolute Veränderung der Lipase im Serum
- Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum
- Pulmonale Exazerbationen:
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation

**Mortalität**

- Anzahl der Todesfälle

**Sicherheit/Verträglichkeit**

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patienten mit UE
  - Anzahl der Patienten mit SUE
  - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad  $\geq 3$ )
  - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Häufige UE nach SOC und PT
  - Häufige SUE nach SOC und PT

- Häufige schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:
  - Erhöhte Transaminasewerte
  - Hautausschlag
  - Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

Weitere, auch für das vorliegende Anwendungsgebiet A als relevant betrachtete Endpunkte wie die Veränderung der Lungenfunktion und die Domänen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Fragebogens (CFQR) sind in den Modulen der Nutzenbewertungen für die Älteren zu finden (5, 6).

### Studientypen

Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einarmigen Studie VX20-445-111, die Grundlage für die Zulassungserweiterung war. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie VX20-445-112 dargestellt, bei der es sich um eine Verlängerungsstudie zur Studie VX20-445-111 handelt. Zudem werden für die Bewertung des Zusatznutzens die vorliegende Evidenz zu Patienten ab 12 Jahren ( die 24-wöchige RCT VX17-445-102 vs. der zVT BSC) bzw. für Patienten von 6 bis 11 Jahren ( die 24-wöchige RCT VX19-445-116 sowie die einarmige Zulassungsstudie VX18-445-106) mit denselben Mutationen herangezogen. Direkte vergleichende Evidenz gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, liegt nicht vor.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

|                           | <b>Einschlusskriterium</b>  | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>   | <b>Ausschlussgrund</b> |
|---------------------------|---|------------------------|--|------------------------|
| <b>Population</b>         | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen   | E1                     | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose und heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel<br>oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <2 oder >5 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose | A1                     |
| <b>Intervention</b>       | Für Patienten von $\geq 10$ kg bis <14 kg:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>einmal täglich Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/ Elexacaftor 80 mg (morgens) plus Ivacaftor 59,5 mg im Abstand von 12 Stunden</li> </ul> Für Patienten $\geq 14$ kg:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden</li> </ul> | E2                     | Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung   | A2                     |
| <b>Vergleichstherapie</b> | BSC   | E3                     | Andere Vergleichstherapie  | A3                     |
| <b>Endpunkte</b>          | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalität</li> <li>Morbidität</li> </ul>  | E4                     | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet   | A4                     |



|   | <b>Einschlusskriterium</b>  | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>  | <b>Ausschlussgrund</b> |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität</li> <li>Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet               |                        |   |                        |
| <b>Studientyp</b>   | RCT   | E5                     | Keine RCT   | A5                     |
| <b>Studiendauer</b>   | Mindestens 24 Wochen  | E6                     | Weniger als 24 Wochen   | A6                     |
| <b>Studienstatus</b>  | Studie abgeschlossen <sup>a</sup>   | E7                     | Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor                    | A7                     |
| <b>Publikationstyp</b>  | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht | E8                     | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten | A8                     |
| a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                        |   |                        |

## Begründung der einzelnen Kriterien

### *Patientenpopulation*

Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Die in Modul 4 A zu beurteilende Population der Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

### *Intervention*

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Einnahme eines Beutels Granulat aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg) und der zusätzlichen Einnahme eines Beutels Granulat mit Ivacaftor (59,5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg; 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg) am Abend, die im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden (2).

### *Vergleichstherapie*

Als zVT für Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, wird BSC herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des

Nutzendossiers für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit demselben Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) (1). Zudem wurde BSC im Beschluss des G-BA vom Februar 2021 bzw. vom August 2022 für Patienten ab 12 Jahren bzw. für Patienten von 6 bis 11 Jahren bestätigt (3, 4). Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren heranzuziehen ist, da seit dem letzten G-BA-Beschluss keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen wurden.

### **Endpunkte**

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der CF.

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. Darüber hinaus wird zusätzlich auch nach nicht vergleichenden Studien gesucht, um die Vollständigkeit der Evidenz zu gewährleisten (siehe Tabelle 4-5).

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der EMA zur Zulassung neuer Arzneimittel bei CF (105).

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

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

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselktion für nicht vergleichende Studien

|                   | <b>Einschlusskriterium</b>  | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>  | <b>Ausschlussgrund</b> |
|-------------------|---|------------------------|---|------------------------|
| <b>Population</b> | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen | E1                     | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel | A1                     |

|                           | <b>Einschlusskriterium</b>  | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>  | <b>Ausschlussgrund</b> |
|---------------------------|---|------------------------|---|------------------------|
|                           |   |                        | oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <2 oder >5 Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose |                        |
| <b>Intervention</b>       | Für Patienten von $\geq 10$ kg bis <14 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>einmal täglich Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/ Elexacaftor 80 mg (morgens) plus Ivacaftor 59,5 mg im Abstand von 12 Stunden</li> </ul> Für Patienten $\geq 14$ kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden</li> </ul> | E2                     | Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung  | A2                     |
| <b>Vergleichstherapie</b> | Nicht zutreffend  | E3                     | Nicht zutreffend  | A3                     |
| <b>Endpunkte</b>          | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>Morbidität</li> <li>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>Mortalität</li> <li>Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet   | E4                     | Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet  | A4                     |
| <b>Studientyp</b>         | Keine Einschränkung auf RCT   | E5                     | Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien   | A5                     |

|  | <b>Einschlusskriterium</b>  | <b>Einschlussgrund</b> | <b>Ausschlusskriterium</b>  | <b>Ausschlussgrund</b> |
|--|---|------------------------|---|------------------------|
| <b>Studiendauer</b>  | Mindestens 24 Wochen  | E6                     | Weniger als 24 Wochen   | A6                     |
| <b>Studienstatus</b>   | Studie abgeschlossen <sup>a</sup>   | E7                     | Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor                    | A7                     |
| <b>Publikationstyp</b>   | Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht | E8                     | Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten | A8                     |
| <p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus 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:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effects
- Health Technology Assessment
- National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database

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

Die Literaturrecherche in den Datenbanken – wie in Anhang 4-A beschrieben – wurde allgemein gehalten, d. h. ohne Einschränkung auf RCT, um die komplett verfügbare Evidenz

im Anwendungsgebiet zu erfassen. Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

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

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

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

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

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
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach 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 AMIce (ehemals AMIS) wird gezielt nach zusätzlicher Information in Form von Studienergebnissen gesucht für Studien, die durch die Recherche in den Literaturdatenbanken sowie in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>6</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

---

<sup>6</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wird nach in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation durchsucht.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

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

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



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

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials – soweit zutreffend – ebenfalls anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>7</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>8</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>9</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

<sup>7</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>8</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>9</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

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

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

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse 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:

**Studie VX20-445-111 und Verlängerungsstudie VX20-445-112**

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter zu Baseline (MW±SD, Median, Spanne, ≥2 bis <3 Jahre, ≥3 bis <4 Jahre, ≥4 bis >5 Jahre, ≥5 bis <6 Jahre)
- Körpergewicht (MW±SD, Median, Spanne, ≥10 kg bis <14 kg, ≥14 kg)
- Körpergewicht z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergröße (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergröße z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- Genotyp (hF508del-Mutation, F508del/MF-Mutation)
- Abstammung (weiß, schwarz/afro-amerikanisch, nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)
- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch, nicht hispanisch/lateinamerikanisch, nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)
- Region (Nordamerika, Europa und Australien)
- Schweißchlorid-Konzentration (MW±SD, Median, Spanne)
- LCI<sub>2,5</sub> (MW±SD, Median, Spanne)
- Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Dornase alpha (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Azithromycin (ja, nein)
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Bronchodilatoren (ja, nein)
- Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie (ja, nein)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja, nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)

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

**Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse bzgl. der patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit

herangezogen. Endpunkte zu der Nutzenkategorie Lebensqualität werden in den zugrundeliegenden Studien nicht explizit erhoben. Die Anzahl an Todesfällen wird im Rahmen der Nutzenkategorie Sicherheit/Verträglichkeit erhoben (siehe Abschnitt 4.3.2.3) und wird als separater Endpunkt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.10) dargestellt.

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

### ***Morbidität***

#### *Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub>*

Bei Kindern mit CF ist eine regelmäßige Überprüfung der Lungenfunktion ein wichtiger Bestandteil der klinischen Versorgung (8). Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Die Lungenfunktion kann mittels unterschiedlicher Messmethoden überprüft werden. Traditionell wurde hierfür primär die Spirometrie verwendet, um beispielsweise Parameter wie das sogenannte forcierte Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>) zu bestimmen (106). In den letzten Jahren erwies sich insbesondere bei (Klein-)Kindern der sogenannte Gasauswaschtest (Multiple-Breath Washout Test, MBW-Test) für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen als geeignet (9). Der MBW-Test – den es als Methode bereits seit über 70 Jahren gibt (107) – ist inzwischen sehr gut erforscht und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist (10). Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) zum Gasauswaschtest (108), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (109). Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich insbesondere für Kinder mit CF in den vergangenen ca. 10 Jahren der LCI als wichtigster Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (9). Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um ein bestimmtes Markergas (je nach Verfahren unterschiedliche), auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Lungenumsätze bei der Ruheatmung gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5% (ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken (109). Dieser Wert wird als LCI<sub>2,5</sub> bezeichnet und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt.

Anschaulich ausgedrückt hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme (bzw. mit Markergas markierte) Atemluft zurück als eine gesunde. Mit dem LCI kann sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden (8), ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Insbesondere bei (Klein-)Kindern mit CF hat die Messung des LCI besondere Bedeutung, da deren Lungenfunktion, gemessen mittels Spirometrie (z. B. FEV<sub>1</sub>), oft noch nicht merklich reduziert ist, aber dennoch bereits Veränderungen der Lunge die Ventilationshomogenität beeinträchtigen (erkennbar in bildgebenden Verfahren wie Magnetresonanztomografie oder Computertomografie). Zudem ist bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung generell schwer zu

realisieren (9). Darin ist die prinzipielle Patientenrelevanz des LCI begründet. Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung der CFTR-Modulatoren Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Lumacaftor/Ivacaftor jeweils bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde deutlich, dass der Endpunkt  $LCI_{2,5}$  zur Erfassung von frühen Veränderungen der CF in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Auch in der Anhörung des ersten Nutzenbewertungsverfahrens des CFTR-Modulatoren Lumacaftor/Ivacaftor bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren bestätigten klinische Experten den Einsatz des LCI für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle im Alltag in Deutschland (32). In der Anhörung zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf des besagten Verfahrens betonten klinische Experten die Empfindsamkeit des LCI einerseits bei Komplikation aufgrund mucusbelegter Atemwege und andererseits bei Therapieänderungen, was durch verschiedene Therapiestudien, in denen der LCI als Endpunkt eingesetzt wurde, belegt worden sei (110). Vor diesem Hintergrund wurde der LCI in den vergangenen Nutzenbewertungen vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen (4, 11, 12, 43, 79).

Für den LCI konnte eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patienten mit CF gezeigt werden (8); der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5% (111). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (111): So liegt beispielsweise der mittlere  $LCI_{2,5}$ -Score bei gesunden Kindern (im Alter zwischen 6 und 16 Jahren) bei 6,5, während er bei Kindern mit CF (im Alter zwischen 6 und 12 Jahren) mit 11,5 bereits deutlich erhöht ist (8) und sich damit auch sehr deutlich außerhalb des Normalbereichs des  $LCI_{2,5}$  für diese Altersgruppe befindet ( $LCI_{2,5}$ -Normalbereich 5,3 bis 7,3) (112, 113). Spezifisch für Kinder im Vorschulalter (von 2 bis 6 Jahren) ist die Obergrenze des Normalbereichs des LCI bei 8,0 Lungenumsätzen (114, 115), d. h. Werte größer als 8,0 zeigen einen pathologischen Wert an.

Für die in diesem Dossier relevanten (Klein-)Kinder mit CF von 2 bis 5 Jahren sind mittlerweile ebenfalls Daten bekannt. Bei 31 Kleinkindern mit CF im Vorschulalter und einem mittleren Alter von 2,3 Jahren (Range 0,6 bis 3,6 Jahre) wurde ein mittlerer  $LCI_{2,5}$  von 6,9 ermittelt (10). Bei 48 (Klein-)Kindern mit CF im Vorschulalter (<6 Jahre) und einem mittleren Alter von 4,2 Jahren lag ein mittlerer  $LCI_{2,5}$  von 9,47 vor (9). Für diese Kinder wurde im Mittel 3,7 Jahre später noch einmal der LCI gemessen und es ergab sich ein mittlerer  $LCI_{2,5}$  von bereits 10,26 (9). Damit wird verdeutlicht, dass bereits bei den hier relevanten (Klein-)Kindern deutlich erhöhte LCI-Werte vorliegen, die mit dem Alter weiter ansteigen. Der Anteil an Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation waren, beträgt bei Stahl et al. 2018 45,2%, 41,9% waren heterozygot für die F508del-Mutation und 12,9% wiesen zwei andere Mutationen auf (10). Bei Aurora et al. 2011 waren 67% der (Klein-)Kinder in der Stichprobe homozygot für die F508del-Mutation, 23% waren heterozygot für die F508del-Mutation und 10% wiesen zwei andere Mutationen auf (9).

Außerdem von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit ist gerade bei (Klein-)Kindern, dass die Messung des LCI nicht von der Mitwirkung des Patienten abhängig

ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es beim FEV<sub>1</sub> der Fall ist (109). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.

Bezüglich der Sensitivität ist der LCI mit der Computertomografie vergleichbar und empfindlicher als der FEV<sub>1</sub>. Damit ist er insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet (116). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV<sub>1</sub> messbar sind) vorhersagen (117-119) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (9, 114, 116, 119). In einer Regressionsanalyse zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der FEV<sub>1</sub> z-Score, der FEF<sub>25-75</sub><sup>10</sup> z-Score oder der CFQ-R<sub>Resp.</sub> (119). Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF-Patienten mit normalem FEV<sub>1</sub> (119). Auch die Schwere der CF-Mutation, d. h. der Grad der biologisch verfügbaren CFTR-Restaktivität, hat Einfluss auf den LCI, sowohl hinsichtlich dessen Höhe als auch der Progressionsgeschwindigkeit (120). Außerdem korreliert der Parameter mit dem Risiko für eine Lungentransplantation sowie für einen frühen Tod (121). Diese Erkenntnisse belegen, dass der LCI multidimensionale Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Klinische CF-Experten sind überzeugt, dass „diese Methode bereits im ersten Lebensjahr sensitiv ist, um Veränderungen und Therapieeffekte nachzuweisen“ (32, 122). Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz dieses Parameters bei Patienten mit CF, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Durch die mittels LCI gegebene frühere Erkennung und daraus resultierende Interventionsmöglichkeit kann einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegengewirkt werden. Der weitere Abfall wird verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Prognose bezüglich der Lebenserwartung sogar deutlich erhöht. Somit ist die gemessene Abweichungen des LCI vom Normalwert für den Patienten unmittelbar relevant (123).

In der Studie VX20-445-111<sup>11</sup> wurde zu den Visiten an Tag 1, Woche 4, Woche 12 und Woche 24 für alle Patienten ab einem Alter von mindestens drei Jahren beim Screening mehrere Messwiederholungen des MBW-Tests durchgeführt, anhand derer zentral ein LCI<sub>2,5</sub>-Wert bestimmt wurde. Falls für eine Visite nur eine verwertbare Messung vorlag, wurde der LCI<sub>2,5</sub>-Wert nicht berechnet. Falls mehr als eine verwertbare Messung vorlag, wurde der Mittelwert

---

<sup>10</sup> FEF<sub>25-75</sub> steht für den maximalen expiratorischen Fluss bei 25%-75% der forcierten Vitalkapazität bzw. für die maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%-75% der forcierten Vitalkapazität.

<sup>11</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

(MW) dieser Messungen herangezogen. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

#### *Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration*

Die Messung der Chlorid-Konzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das meistverwendete Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Rückresorption von Chlorid über CFTR-Kanäle im Schweißdrüsenang 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 (124). 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 (28). Neben der bedeutenden diagnostischen Relevanz hat die Messung der 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 (125). Anhand dieses Parameters wird daher das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins beurteilt. Dabei ist es wichtig zu betonen, dass sowohl die pathognomonische Erhöhung der Chloridkonzentration im Schweiß, als auch das Ansprechen des Parameters auf CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) altersunabhängig sind. Patienten mit F508del-MF-Mutation haben eine deutlich erhöhte Schweißchlorid-Konzentration sowohl beim Neugeborenenenscreening, wie auch als Erwachsene. Durch die Progression der Erkrankung wird der Parameter kaum beeinflusst. Eine rapide und nachhaltige Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß konnte 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 beruhte und keine formale Validierung erfolgte (126). 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 (127-130). Das IQWiG sowie der G-BA argumentieren dazu, dass die nahezu 100%-ige Ansprechrates, welche 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 (13), die Erkrankung im Rahmen der Diagnose direkt an. Die Analyse von Daten eines Patientenregisters konnte ebenso eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen Schweißchlorid und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotyp zeigen (14). Die Therapie mit CFTR-Modulatoren bewirkt kausal eine Verbesserung hin zum diagnostischen Grenzbereich, teilweise bis deutlich unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes für die pathologische Chlorid-Konzentration (60 mmol/L). Unter BSC ist dagegen keine Verbesserung des Schweißchlorids zu erwarten.

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 (131). Die Bedeutung der Schweißchloridbestimmung 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 (32, 44).

Die starke Assoziation zwischen höherer CFTR-Funktion und Schweißchlorid-Absenkung durch einen CFTR-Modulator konnte auch mit epidemiologischen Daten bestätigt werden (27). 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 denjenigen Patienten am stärksten verbessert, die einen Schweißchloridwert von <60 mmol/L erreichten (132).

Auch der G-BA hat in früheren Verfahren – insbesondere auch bei (Klein-)Kindern – den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt. Der G-BA führt aus, dass die Schweißchloridwerte „die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.“ (11, 23-26, 133, 134). Die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration wird daher als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich der Morbidität eingestuft.

In der Studie VX20-445-111<sup>12</sup> erfolgte die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) zu Tag 1, Woche 4, Woche 12, Woche 24 und bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmungen im

---

<sup>12</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

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. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.

*Absolute Veränderung der Wachstumsparameter  
(BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)*

BMI, Körpergewicht und Körpergröße stellen bei Kindern mit CF 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 der aktuellen Richtlinie der EMA empfohlen (105). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als wichtigen Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (135).

Die Betrachtung der z-Scores, die in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Kinder standardisiert wurden, ermöglicht eine objektive Einschätzung, inwieweit ihr normales Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele SD sein Messwert vom MW bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. Bei Kindern ohne CF gilt ein z-Score von -2 (entspricht der 3. BMI-Perzentile) allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (136). Bei Kleinkindern mit CF (Vorschulkindern <5 Jahre) wird als Grenzwert für eine interventionspflichtige Unterernährung die 15. BMI-Perzentile angesehen, ein anhaltender Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2-3 Monaten oder ein Gewichtsstillstand über einen Zeitraum von 2-3 Monaten oder mehr. Für alle Kinder und Jugendliche (2-20 Jahre) wird das Einhalten einer BMI-Perzentile von  $\geq 50$  empfohlen (29, 30). Anhand einer retrospektiven Kohortenstudie basierend auf den Daten des US CF Foundation Patient Registry konnte gezeigt werden, dass das Einhalten der empfohlenen BMI-Perzentile in den ersten Lebensjahren mit einer besseren Lungenfunktion assoziiert ist. So wiesen Kinder, welche konsistent eine BMI-Perzentile von  $\geq 50$  einhielten, die höchsten durchschnittlichen FEV<sub>1</sub>%-Werte im Alter von 6 Jahren auf, gefolgt von Kindern, welche die empfohlenen BMI-Perzentile zunächst nicht erfüllten, diese jedoch bald erreichten. Kinder, deren Werte konsistent unterhalb der empfohlenen BMI-Perzentile von  $\geq 50$  lagen, wiesen die schlechtesten durchschnittlichen FEV<sub>1</sub>%-Werte im Alter von 6 Jahren auf (137).

Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (138). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV<sub>1</sub>%, welches für (Klein-)Kinder nur schwierig messbar ist (138). Daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat den BMI in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (135).

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 (25). Auch bei Kleinkindern im Alter von 12 bis <24 Monaten (23) und bei der für dieses Anwendungsgebiet relevanten Alterskohorte der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren (11) 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“ (45). 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 einerseits für die hier zu bewertende Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen im Nutzenbewertungsverfahren mit dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor bestätigt (3, 4, 12, 18, 22, 43, 79, 139-141).

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 Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte in der Studie VX20-445-111<sup>13</sup> zu jeder Studienvisite, die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten Veränderung der Wachstumsparameter BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score sowie Körpergröße z-Score. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.

#### *Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1*

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

---

<sup>13</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

Aufschluss über den Status der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit CF; dies ist wiederum wichtig für die Prognose und die Behandlung von CF-Patienten (31). 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 dagegen als physiologisch und deuten auf eine normale Pankreasfunktion hin (31, 142). 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 des CFTR-Modulators Lumacaftor/Ivacaftor bei (Klein-)Kindern von 2 bis 5 Jahren haben ärztliche Fachvertreter besonders betont, dass durch die Behandlung 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 (32). Aufgrund des progressiven Charakters der CF und der frühzeitig beginnenden irreversiblen Zerstörung von Pankreasgewebe, ist ein möglichst frühzeitiger Einsatz einer kausalen Therapie gerade für die (Klein-)Kinder von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Pankreasfunktion.

In der Studie VX20-445-111<sup>14</sup> erfolgte eine Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung der FE-1 zu Studienbeginn sowie zu Tag 15, Woche 4, 12 und 24. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.

#### *Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin (FC)*

Zähflüssiger Mukus, gestörter pH, bakterielle Fehlbesiegelung und Entzündungsprozesse beeinträchtigen die Darmfunktion bei Patienten mit CF (143). Vor allem intestinale Entzündungsprozesse haben deutliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Gesundheit und – aufgrund einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Colorektalkarzinomen – Lebenserwartung von CF-Patienten (144, 145). FC ist ein zuverlässiger und einfach zu bestimmender Marker zum Nachweis von Darmentzündungen (33, 34). Der obere Normalwert bei gesunden Kindern und Erwachsenen liegt im Stuhl bei  $50 \text{ mg/kg}$  (146). Werte oberhalb des Normalwerts werden als pathologisch gewertet. In der von Talebi et al. im Jahre 2021 durchgeführten Metaanalyse, welche den Zusammenhang zwischen FC und dem Schweregrad von CF untersucht, waren die FC-Spiegel signifikant mit einer Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert (33). Zudem waren bei CF-Patienten Veränderungen des FC-Spiegel mit pulmonalen Exazerbationen assoziiert (147). 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

---

<sup>14</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

einer rektalen Entzündung und erhöhten Werten des FC auch bei Kindern mit CF gezeigt werden, welche oftmals eine Pankreasinsuffizienz aufwiesen (77).

Zu Studienbeginn der Studie VX20-445-111<sup>15</sup> sowie zu Tag 15, Woche 4, 12 und 24 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. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.5.

#### *Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) im Serum*

IRT ist ein Marker für Pankreasgewebssstress. Bei der CF steigt IRT bereits intrauterin an und ist bei Geburt bereits deutlich erhöht. Grund des IRT-Anstiegs sind Gewebsschäden durch Obstruktion der Pankreasgänge und eine daraus resultierende Entzündung und Autodigestion des Pankreasgewebes. Dadurch wird Trypsinogen (ein Verdauungsproenzym) in die Blutbahn ausgeschwemmt. Somit ist IRT ein direkter Marker des Pankreasgewebssstress. Da dies bereits intrauterin passiert, ist IRT ein wesentlicher Bestandteil des Neugeborenenenscreening 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 Verlangsamung der progressionsbedingten Destruktion des Pankreas gesehen werden. Wenn diese Progression frühzeitig abgebremst wird, kann eine funktionale Erholung des Pankreas zumindest bei einigen Patienten erwartet werden.

Zu Studienbeginn der Studie VX20-445-111<sup>16</sup> sowie zu Tag 15, Woche 8, 12 und 24 erfolgte die Erhebung von Blutproben zur Bestimmung des IRT. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.6.

#### *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 (36). Dabei deuten erhöhte Messwerte auf eine Entzündung des Pankreas hin.

---

<sup>15</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

<sup>16</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

In der Studie VX20-445-111<sup>17</sup> erfolgte die Erhebung der Lipase im Serum als Marker für Entzündungen des Pankreas zu jeder Studienvisite. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.7.

#### *Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum*

Pankreatische Amylase im Serum gilt als sensitiver Diagnosemarker zur Identifizierung von Gewebstress und Entzündungen des Pankreas (36). Dabei deuten erhöhte Messwerte auf eine Entzündung des Pankreas hin.

In der Studie VX20-445-111<sup>18</sup> erfolgte die pankreatischen Amylase im Serum als Marker für Entzündungen des Pankreas zu jeder Studienvisite. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.8.

#### *Pulmonale Exazerbationen*

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Tod (37, 39-41). Bereits im Alter von 0 bis <2 Jahren sind bei CF-Patienten pulmonale Exazerbationen möglich (148). Außerdem steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (39, 149). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (150). Die Häufigkeit dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden (37). 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 therapielevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird (139-141). Im Rahmen vergangener Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Patienten ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren, jeweils mit F508del/MF-Mutation bzw. hF508del-Mutation (3, 4, 18, 79)) und zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten ab 12 Jahren (141), von 6 bis 11 Jahren (43) bzw. von 2 bis 5 Jahren (11)) wurden pulmonale Exazerbationen vom G-BA als patientenrelevant anerkannt. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer früheren G-BA-Beratung zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (135).

---

<sup>17</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

<sup>18</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll der Studie VX20-445-111<sup>19</sup> definiert als die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) und das Auftreten von mindestens einem 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:

#### Liste A

- Abnahme der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) um  $\geq 10\%$  vom höchsten Wert innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Gabe der Studienmedikation, kein Ansprechen auf Salbutamol
- 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.

#### ***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 VX20-445-111 dargestellt.

---

<sup>19</sup> In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben und operationalisiert.

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
  - Anzahl der Patienten mit UE
  - Anzahl der Patienten mit SUE
  - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad  $\geq 3$ )
  - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Häufige UE nach SOC und PT
  - Häufige SUE nach SOC und PT
  - Häufige schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse
  - erhöhte Transaminasewerte
  - Hautausschlag
  - infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

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 SUE, schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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 25.0, 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 entspricht dem Schweregrad „schwer“, Grad 4 „potenziell lebensbedrohlich“ und bei UE von Grad 5 steht der Tod in (zeitlichem) Zusammenhang mit dessen Auftreten.

## **Dargestellte Effektschätzer**

### ***Studie VX20-445-111***

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX20-445-111 dargestellt. Im Rahmen der Zulassung wurde die gemeinsame Auswertung der Patienten mit F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation akzeptiert; dementsprechend sind die Ergebnisse dieser beiden Patientenpopulationen vergleichbar. Für Anwendungsgebiet A dieses Dossiers werden ausschließlich Patienten mit F508del/MF-Mutation betrachtet, für Anwendungsgebiet B dieses Dossiers werden ausschließlich Patienten mit hF508del-Mutation betrachtet. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt. Für pulmonale Exazerbationen wird zusätzlich die Zeit bis zum ersten Auftreten betrachtet. Kontinuierliche Endpunkte werden sowohl anhand der (deskriptiven) mittleren Änderungen (inklusive SD) zwischen Studienbeginn und -ende als auch mittels Least Squares (LS)-Schätzung als Ergebnisse eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. In das MMRM-Modell geht die Visite als fester Effekt und der Baseline-Wert als Kovariable ein. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen.

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 VX20-445-111 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 VX20-445-111 (Teil B) beinhaltet zwei 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 zwei Dosierungen gemeinsam dargestellt.

### ***Studie VX20-445-112***

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX20-445-112, der Verlängerungsstudie der Studie VX20-445-111, dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt. Kontinuierliche Endpunkte werden mittels LS-Schätzung als Ergebnisse eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. In das MMRM-Modell geht die Visite als fester Effekt und der Baseline-Wert als

Kovariable ein. Für die über den Genotyp gepoolte Analyse erfolgt eine zusätzliche Adjustierung nach Genotyp.

Für kontinuierliche Endpunkte wird die Veränderung während der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX20-445-112 grafisch dargestellt.

Die eingeschlossene Studie beinhaltet unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die unterschiedlichen Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht und des Alters der Patienten. Die Auswertung wird für alle 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 Heterogenitätsschätzung<sup>20</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

---

<sup>20</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>21</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>22, 20</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

#### **Studie VX20-445-111**

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

---

<sup>21</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>22</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

**Studie VX20-445-112**

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

**4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

**Studie VX20-445-111**

In der eingeschlossenen Studie VX20-445-111 war eine Subgruppenanalyse nach Genotyp für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration geplant, post-hoc erfolgte im Studienbericht diese auch für den Endpunkt absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub>. Die Darstellung dieser Subgruppenanalyse nach Genotyp ist im vorliegenden Dossier aufgrund der getrennten Darstellung der Populationen (Anwendungsgebiet A Patienten mit F508del/MF-Mutation; Anwendungsgebiet B Patienten mit hF508del-Mutation) nicht notwendig. Im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung werden nachträglich folgende Subgruppen definiert und analysiert:

- Körpergewicht zu Baseline ( $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg,  $\geq 14$  kg)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien)
- LCI<sub>2,5</sub> zu Baseline ( $< 8$ ,  $\geq 8$ )

Übliche Subgruppenfaktoren wie „Alter“ oder „Geschlecht“ wurden nicht untersucht, da sie für das Kollektiv der 2- bis 5-jährigen Patienten als nicht relevant anzusehen sind.

Für die Subgruppenanalyse nach Körpergewicht wurde ein Trennpunkt von 14 kg gewählt. Die Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgte in der Studie VX20-445-111 gewichtsabhängig. Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg erhielten morgens Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg) sowie abends zusätzlich Ivacaftor (59,5 mg). Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg erhielten morgens Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie abends zusätzlich Ivacaftor (75 mg). Diese verwendete gewichtsabhängige Dosierung entspricht der Zulassung. Die Subgruppenanalyse nach Gewicht bildet die beiden Dosierungsgruppen ab.

Für die Subgruppenanalyse nach LCI<sub>2,5</sub> wurde ein Trennpunkt von 8 gewählt. Der mediane LCI<sub>2,5</sub> lag in der Studie VX20-445-111 bei 7,93 zu Baseline. Die Verwendung des Trennpunkts von 8 führt daher zu einer ausgewogenen Größe der Subgruppen.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt des jeweiligen Subgruppenfaktors vorliegt. Die weiteren Subgruppenergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Berechnung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (Version 7.0) (151).

**Studie VX20-445-112**

Für die ergänzend herangezogene Verlängerungsstudie werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>23</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>24</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>25</sup> und Rücker (2012)<sup>26</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>27</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

---

<sup>23</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>24</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>25</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>26</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>27</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>28, 29, 30</sup>

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>28</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>29</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>30</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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



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

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

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

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

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.09.2023 wieder.

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

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

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

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

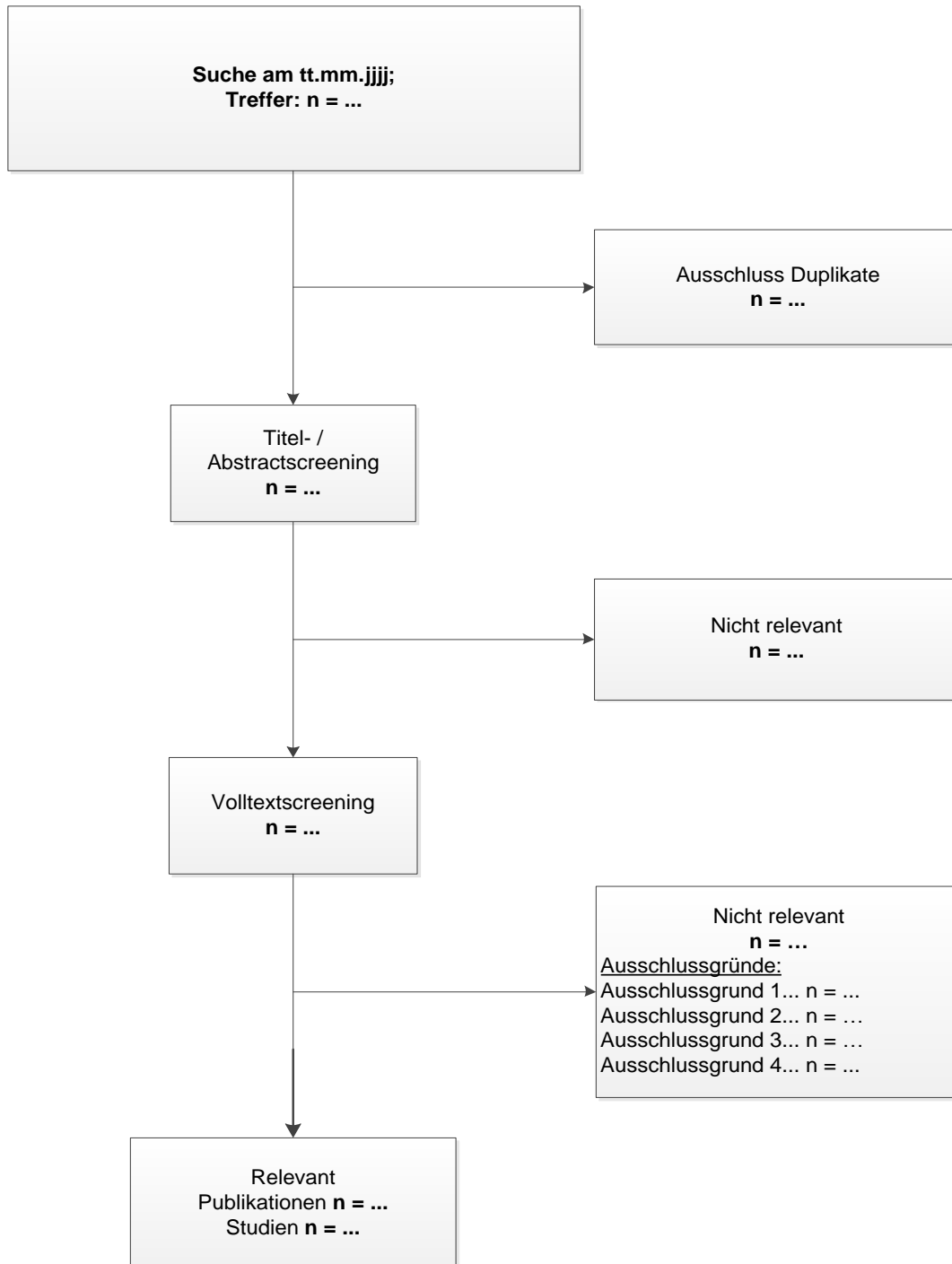


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

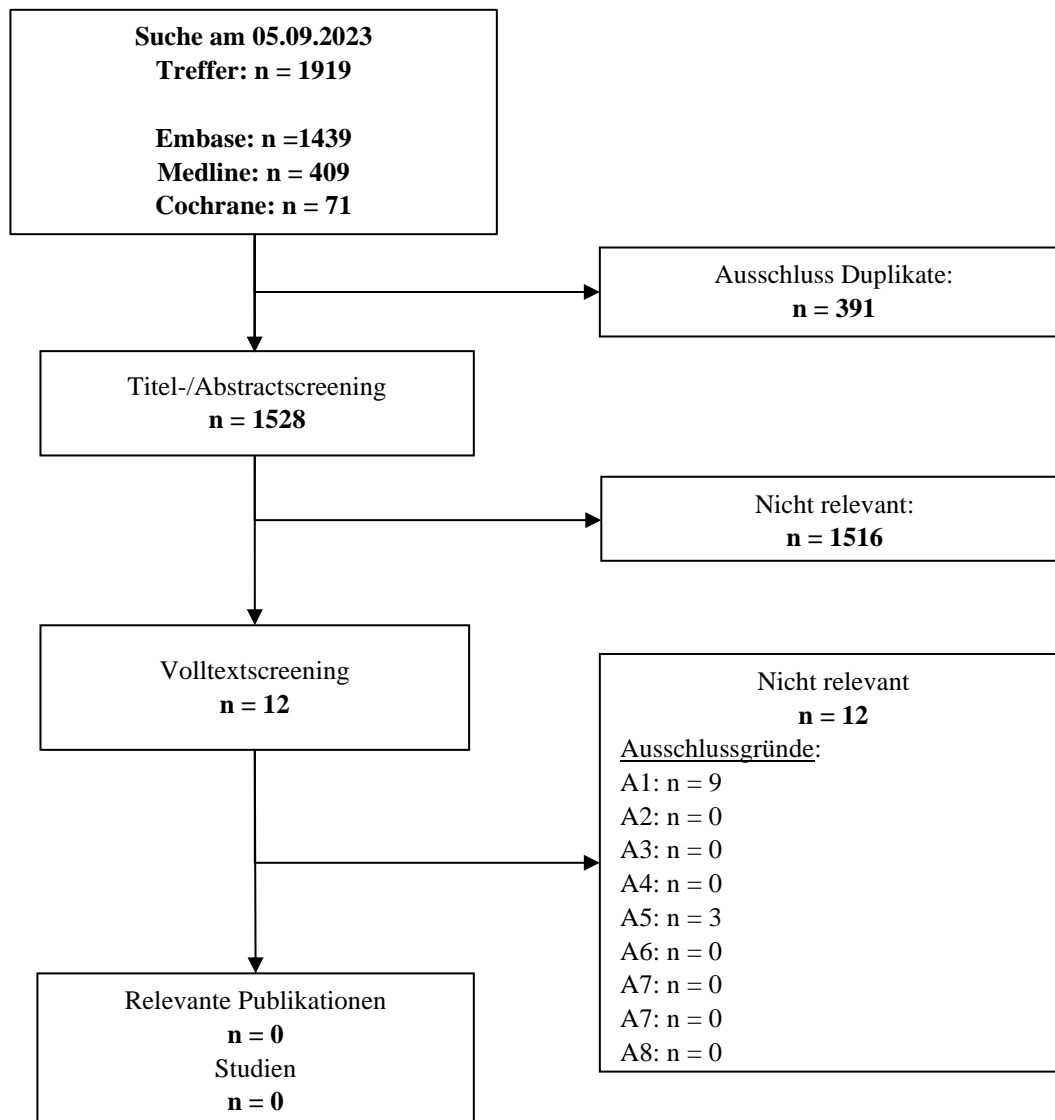


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

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

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

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

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

| Studie   | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|---|---|---|--|
| -  | -   | -   | -   | -  |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br/>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |   |   |  |

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 05.09.2023 wieder.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 05.09.2023 wieder.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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



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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe | N | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Populationscharakteristika<br/>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad,<br/>Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere<br/>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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei 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  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>31</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

---

<sup>16</sup> unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt<br>Studie  | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|---------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 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).*

Es konnte keine passende RCT identifiziert werden.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da 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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <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 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

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

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

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

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

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

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

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

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

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



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

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

| Studie  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--------------|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>                    |                            |                   |  |                                |              |
| VX20-445-111  | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 24 Wochen                      | IVA/TEZ/ELX  |
| VX20-445-112  | nein                       | ja                | laufend  | 96 Wochen                      | IVA/TEZ/ELX  |
| VX22-CFD-017  | nein                       | ja                | laufend  | bis zu 15 Monate               | IVA/TEZ/ELX  |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                            |                   |  |                                |              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.09.2023 wieder.

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie  |
|--------------------|--|
| VX22-CFD-017       | Bei der Studie VX22-CFD-017 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie. Gemäß Ausschlusskriterium 5 der Studienselktion nach Tabelle 4-5 wird dieser Studientyp für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Zudem liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine verwertbaren Daten vor. |

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

*viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

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

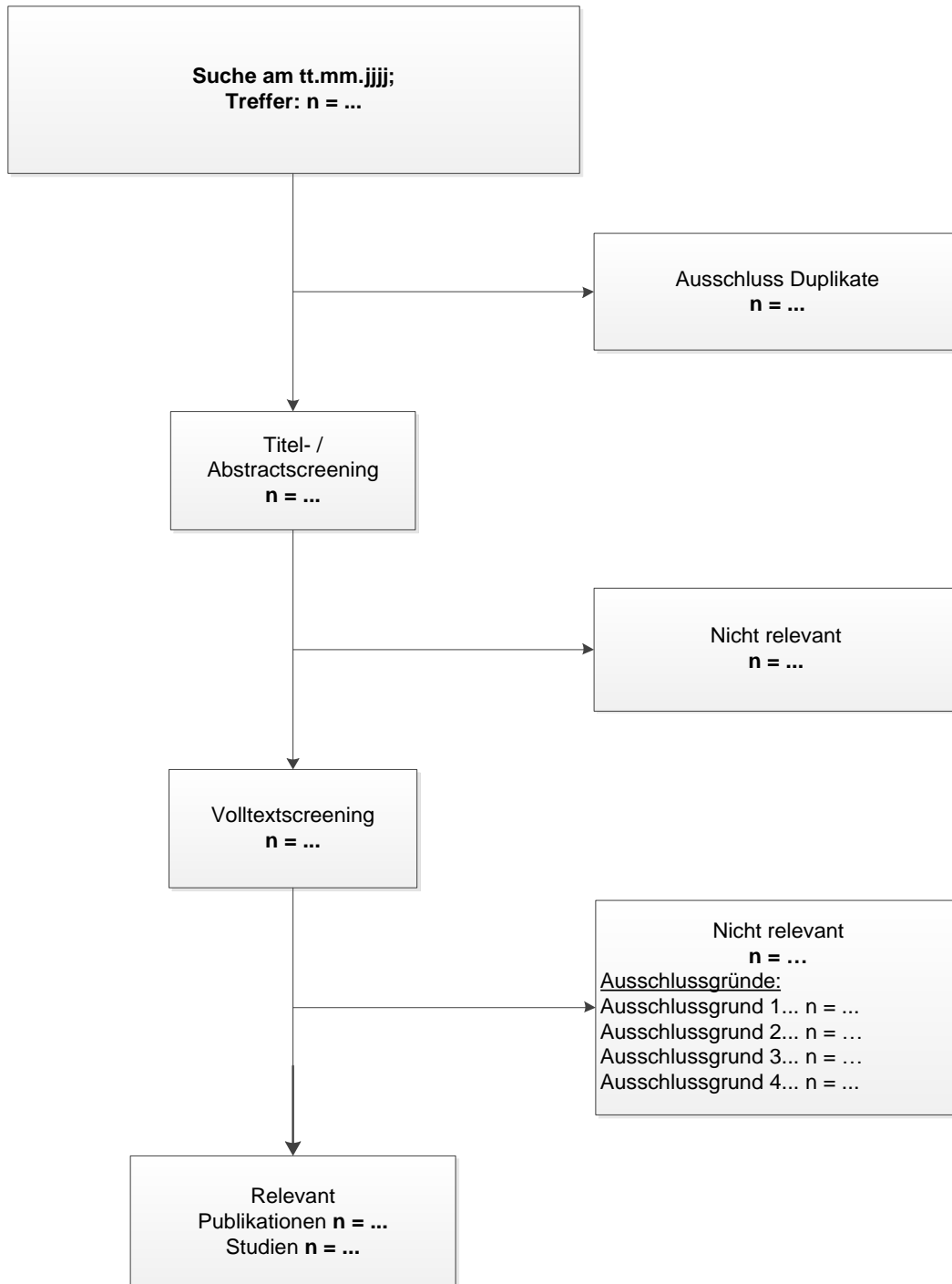


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

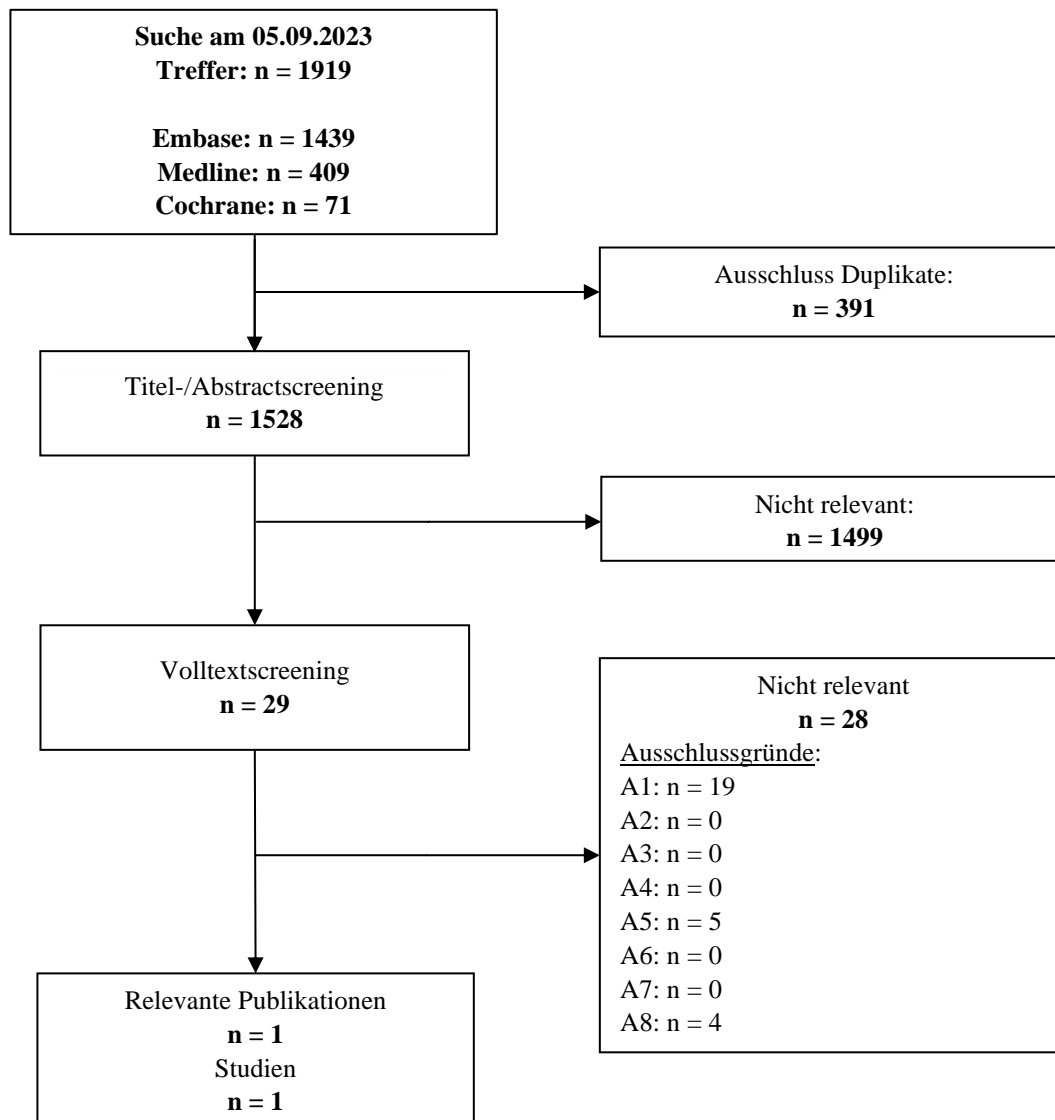


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine

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

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

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |  |   |   |  |
| VX20-445-111  | NCT04537793: (152, 153)<br>EudraCT_2020-002251-38: (154)   | ja  | ja  | abgeschlossen                                |
| VX20-445-112  | NCT05153317: (155, 156)<br>EudraCT_2020-002239-31: (157)   | 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. |  |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 05.09.2023 wieder.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

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

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 05.09.2023 wieder.

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])         | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| VX20-445-111  | ja  | ja  | nein                     | ja (80)                           | NCT04537793: (152, 153)<br>EudraCT_2020-002251-38: (154) | ja (158)  |
| VX20-445-112  | nein  | ja  | nein                     | nein                              | NCT05153317: (155, 156)<br>EudraCT_2020-002239-31: (157) | nein  |
| <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> |   |   |                          |                                   |  |   |

#### 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 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie       | Studiendesign   | Population   | Interventionen<br>(Zahl der randomisierten Patienten)  | Studiendauer/<br>Datenschnitte  | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung  | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte   |
|--------------|---|--|--|---|---|---|
| VX20-445-111 | Einarmige, offene Phase-III-Studie, 2-phasige Studien-durchführung (Teil A und B) | Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del-Mutation) oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (F508del/MF-Mutation) <sup>a</sup> | <b>Teil A<sup>b</sup>:</b><br>IVA/TEZ/ELX<br>Körpergewicht ≥14 kg: 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd)<br>(n=18)<br><b>Teil B:</b><br>IVA/TEZ/ELX<br>(Körpergewicht ≥10 kg bis <14 kg: 60 mg qAM, 59,5 mg qPM/40 mg qd/80 mg qd; Körpergewicht ≥14 kg: 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd)<br>(Patienten mit F508del/MF-Mutation n=52) | <b>Teil A<sup>b</sup>:</b><br>Screening: 28 Tage<br>Behandlung: 15 Tage<br>Safety-Follow-up: 28 Tage<br><b>Teil B:</b><br>Screening: 28 Tage<br>Behandlung: 24 Wochen<br>Safety-Follow-up: 28 Tage<br><b>Datenschnitt:</b> Finale Analyse zu Woche 24 | <b>Teil A<sup>b</sup>:</b><br>7 Zentren in den USA<br><b>Teil B:</b><br>22 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien<br><br>11/2020-06/2022 | <b>Teil A<sup>b</sup>:</b><br>PK, UE<br><b>Teil B:</b><br>LCI <sub>2,5</sub> ,<br>Schweißchlorid-Konzentration, BMI und BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, fäkale Elastase-1, fäkales Calprotectin, immunreaktives Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum, pankreatische Amylase im Serum, pulmonale Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierung, UE |



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

| Studie  | Studiendesign   | Population   | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)  | Studiendauer/<br>Datenschnitte  | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                  | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte  |
|---|---|--|--|---|---|--|
| VX20-445-112  | Einarmige, offene Phase-III-Verlängerungsstudie zu Studie VX20-445-111 zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit | Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del-Mutation) oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (F508del/MF-Mutation) <sup>c</sup> | IVA/TEZ/ELX (Körpergewicht $\geq 10$ kg bis $< 14$ kg: 60 mg qAM, 59,5 mg qPM/40 mg qd/80 mg qd; Körpergewicht $\geq 14$ kg und $< 30$ kg: 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd (ab 6 Jahren in Tablettenform sofern einnahmefähig); Körpergewicht $\geq 30$ kg und Alter $\geq 6$ Jahre: 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd) (n=71) | Im Anschluss an Studie VX20-445-111 (Teil B): Behandlung: 96 Wochen Safety-Follow-up: 28 Tage<br><br><b>Datenschnitt:</b><br>Interimsanalyse Woche 48 der Verlängerungsstudie | Ort der Durchführung wie in VX20-445-111 (Teil B)<br><br>Seit 01/2022 | LCI <sub>2,5</sub> , Schweißchlorid-Konzentration, BMI und BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, fäkale Elastase-1, fäkales Calprotectin, immunreaktives Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum, pankreatische Amylase im Serum, pulmonale Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierung, UE |
| <p>a: Die folgenden Abschnitte beziehen sich lediglich auf Patienten mit F508del/MF-Mutation. Die Patientengruppe mit hF508del-Mutation ist Gegenstand des Moduls 4 B und wird dort diskutiert.</p> <p>b: Teil A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.</p> <p>c: Die folgenden Abschnitte beziehen sich sowohl auf Patienten mit F508del/MF-Mutation als auch auf Patienten mit hF508del-Mutation.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX20-445-111 (80) und Studienprotokoll der Studie VX20-445-112 (159).</p> |   |  |  |   |   |  |

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>   | <b>IVA/TEZ/ELX bzw. Vergleichsarme für die indirekten Vergleiche</b>  | <b>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</b> |
|---|---|---|
| VX20-445-111  | Teil B <sup>a</sup> :<br>Körpergewicht $\geq 10$ kg bis $< 14$ kg:<br>IVA/TEZ/ELX<br>60 mg qAM, 59,5 mg qPM/40 mg qd/80 mg qd<br><br>Körpergewicht $\geq 14$ kg: IVA/TEZ/ELX<br>75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd   | Behandlungsdauer 24 Wochen<br>Safety-Follow-up: 28 Tage   |
| VX20-445-112  | Körpergewicht $\geq 10$ kg bis $< 14$ kg:<br>IVA/TEZ/ELX<br>60 mg qAM, 59,5 mg qPM/40 mg qd/80 mg qd<br><br>Körpergewicht $\geq 14$ kg und $< 30$ kg <sup>b</sup> :<br>IVA/TEZ/ELX<br>75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd<br><br>Körpergewicht $\geq 30$ kg <sup>c</sup> : IVA/TEZ/ELX<br>150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd | Verlängerungsstudie zu Studie VX20-445-111<br>Behandlungsdauer 96 Wochen<br>Safety-Follow-up: 28 Tage                   |
| <p>a: In Teil B der Studie VX20-445-111 werden sowohl Patienten mit hF508del-Mutation als auch Patienten mit F508del/MF-Mutation eingeschlossen. Sofern nicht anders gekennzeichnet, werden im Folgenden ausschließlich Ergebnisse von Patienten mit F508del/MF-Mutation berichtet.</p> <p>b: Für Patienten <math>\geq 6</math> Jahre ist eine Darreichung als Tabletten möglich, sofern sie zur Einnahme fähig sind.</p> <p>c: Nur für Patienten <math>\geq 6</math> Jahre</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX20-445-111 (80) und Studienprotokoll der Studie VX20-445-112 (159).</p> |   |   |

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| <b>Studie VX20-445-111 (Teil B)</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=75 (gesamte Studienpopulation<sup>a</sup>)</b> |
|-------------------------------------|---|---|
| Geschlecht, n (%)                   |   |   |
| männlich                            | 30 (57,69)  | 34 (45,3)   |
| weiblich                            | 22 (42,31)  | 41 (54,7)   |

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>  | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=75 (gesamte<br/>Studienpopulation<sup>a</sup>)</b> |
|--|---|---|
| Altersgruppe beim Screening, n (%)       |   |   |
| ≥2 bis <3 Jahre                          | 8 (15,38)   | 11 (14,7)   |
| ≥3 bis <4 Jahre                          | 17 (32,69)  | 27 (36,0)   |
| ≥4 bis >5 Jahre                          | 18 (34,62)  | 22 (29,3)   |
| ≥5 bis <6 Jahre                          | 9 (17,31)   | 15 (20,0)   |
| Alter zu Baseline [Jahre]                |   |   |
| MW±SD                                    | 4,09±1,02   | 4,1±1,1   |
| Median [Spanne]                          | 4,14 [2,14; 5,98]                                     | 4,0 [2,1; 6,0]  |
| Ethnie, n (%)                            |   |   |
| hispanisch/latein-amerikanisch           | 5 (9,62)  | 6 (8,0)   |
| nicht hispanisch/latein-amerikanisch     | 44 (84,62)  | 63 (84,0)   |
| nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen | 3 (5,77)  | 6 (8,0)   |
| Abstammung, n (%)                        |   |   |
| weiß                                     | 48 (92,31)  | 68 (90,7)   |
| schwarz/afro-amerikanisch                | 2 (3,85)  | 2 (2,7)   |
| nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen | 3 (5,77)  | 6 (8,0)   |
| Geografische Region, n (%)               |   |   |
| Nordamerika                              | 33 (63,46)  | 52 (69,3)   |
| Europa und Australien                    | 19 (36,54)  | 23 (30,7)   |
| Genotyp, n (%)                           |   |   |
| hF508del-Mutation                        | 0   | 23 (30,7)   |
| F508del/MF-Mutation <sup>a</sup>         | 52 (100,00)   | 52 (69,3)   |
| Körpergewicht, n (%)                     |   |   |
| ≥10 kg bis <14 kg                        | 9 (17,31)   | 16 (21,3)   |
| ≥14 kg                                   | 43 (82,69)  | 59 (78,7)   |
| Körpergewicht [kg]                       |   |   |
| MW±SD                                    | 16,45 ±3,04   | 16,5±3,2  |
| Median [Spanne]                          | 16,40 [10,80; 26,00]                                  | 16,3 [10,8; 26,0]   |

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>                         | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=75 (gesamte<br/>Studienpopulation<sup>a</sup>)</b> |
|---|---|---|
| Körpergewicht z-Score   |   |   |
| MW±SD   | -0,07 ±0,92   | -0,07±0,89  |
| Median [Spanne]   | -0,07 [-2,62; 2,23]                                   | -0,03 [-2,62; 2,23]   |
| Körpergröße [cm]  |   |   |
| MW±SD   | 101,87±9,17   | 101,8±9,2   |
| Median [Spanne]   | 100,75 [83,90; 125,50]                                | 100,7 [83,9; 125,5]   |
| Körpergröße z-Score   |   |   |
| MW±SD   | -0,05±1,18  | -0,09±1,10  |
| Median [Spanne]   | -0,24 [-3,11; 3,58]                                   | -0,22 [-3,11; 3,58]   |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ]  |   |   |
| MW±SD   | 15,75±0,98  | 15,79±1,06  |
| Median [Spanne]   | 15,65 [13,98; 18,56]                                  | 15,67 [13,70; 18,56]  |
| BMI z-Score   |   |   |
| MW±SD   | 0,05±0,77   | 0,09±0,85   |
| Median [Spanne]   | 0,04 [-1,58; 1,58]                                    | 0,17 [-1,98; 1,59]  |
| Schweißchlorid-Konzentration<br>[mmol/L]                        |   |   |
| MW±SD   | 100,80±12,00  | 100,7±11,2  |
| Median [Spanne]   | 104,00 [58,00; 115,00]                                | 104,0 [58,0; 115,0]   |
| LCI <sub>2,5</sub> <sup>c</sup>                                 |   |   |
| MW±SD   | 8,53±1,56   | 8,41±1,48   |
| Median [Spanne]   | 7,97 [6,81; 12,47]                                    | 7,93 [6,75; 12,47]  |
| Vorbehandlung mit einem CFTR-<br>Modulator <sup>b</sup> , n (%) |   |   |
| ja  | 0   | 10 (13,3)   |
| nein  | 52 (100,00)   | 65 (86,7)   |
| Vorbehandlung mit Dornase alpha <sup>b</sup> ,<br>n (%)         |   |   |
| ja  | 22 (42,31)  | 33 (44,0)   |
| nein  | 30 (57,69)  | 42 (56,0)   |
| Vorbehandlung mit Azithromycin <sup>b</sup> ,<br>n (%)          |   |   |
| ja  | 7 (13,46)   | 8 (10,7)  |
| nein  | 45 (86,54)  | 67 (89,3)   |

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>   | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=75 (gesamte<br/>Studienpopulation<sup>a</sup>)</b> |
|---|---|---|
| Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie <sup>b</sup> , n (%)  |   |   |
| ja  | 6 (11,54)   | 8 (10,7)  |
| nein  | 46 (88,46)  | 67 (89,3)   |
| Vorbehandlung mit Bronchodilatoren <sup>b</sup> , n (%)   |   |   |
| ja  | 33 (63,46)  | 51 (68,0)   |
| nein  | 19 (36,54)  | 24 (32,0)   |
| Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie <sup>b</sup> , n (%)   |   |   |
| ja  | 33 (63,46)  | 51 (68,0)   |
| nein  | 19 (36,54)  | 24 (32,0)   |
| Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie <sup>b</sup> , n (%)  |   |   |
| ja  | 23 (44,23)  | 37 (49,3)   |
| nein  | 29 (55,77)  | 38 (50,7)   |
| Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening, n (%)  |   |   |
| positiv   | 9 (17,31)   | 14 (18,7)   |
| negativ   | 43 (82,69)  | 61 (81,3)   |
| <p>a: Ein Patient hatte eine F508del-Mutation auf dem ersten Allel und eine zweite Mutation, die sowohl als MF als auch als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX (I502T) gilt. Für die Auswertung zählt dieser Patient als F508del/MF.</p> <p>b: Beinhaltet Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B verabreicht wurden.</p> <p>c: Für Patienten, bei denen ein MBW-Test mindestens einmal durchgeführt wurde.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B. Wenn für einen Patienten verschiedene Abstammungen angegeben wurden, wird dieser Patient für jede angegebene Abstammung gezählt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.1.2 und Table 2.1.1.3 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7) und Studienbericht der Studie VX20-445-111 (80).</p> |   |   |

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX20-445-112 im Vergleich zu VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| <b>Studie VX20-445-111 (Teil B) und Studie VX20-445-112</b>  | <b>Studie VX20-445-111 (Teil B) IVA/TEZ/ELX<br/>N=75</b> | <b>Studie VX20-445-112 IVA/TEZ/ELX<br/>N=70</b> |
|--|--|---|
| Geschlecht, n (%)  |  |   |
| männlich   | 34 (45,3)  | 31 (44,3)                                       |
| weiblich   | 41 (54,7)  | 39 (55,7)                                       |
| Alter zu Baseline [Jahre], MW±SD   | 4,1±1,1  | 4,1±1,0   |
| Körpergewicht ≥10 kg bis <14 kg, n (%)   | 16 (21,3)  | 16 (22,9)                                       |
| Genotyp, n (%)   |  |   |
| hF508del-Mutation  | 23 (30,7)  | 22 (31,4)                                       |
| F508del/MF-Mutation <sup>b</sup>   | 52 (69,3)  | 48 (68,6)                                       |
| Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L], MW±SD   | 100,7±11,2   | 100,7±11,5                                      |
| LCI <sub>2,5</sub> , MW±SD   | 8,41±1,48  | 8,26±1,32                                       |
| BMI z-Score, MW±SD   | 0,09±0,85  | 0,09±0,85                                       |
| Insgesamt 71 der 75 Patienten aus der Studie VX20-445-111 (Teil B) wurden in die Studie VX20-445-112 aufgenommen, 70 wurden davon behandelt. |  |   |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |  |   |
| Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).   |  |   |

Tabelle 4-39: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

| <b>Studie VX20-445-111 (Teil B)</b>               | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> |
|---|---|
| <b>Antibiotika</b>                                |   |
| Laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, N1 | 52  |
| keine Antibiotikatherapie                         | 40 (76,92)  |
| 1 Antibiotikatherapie                             | 10 (19,23)  |
| ≥2 Antibiotikatherapien                           | 2 (3,85)  |
| ≥1 i.v. Antibiotikatherapie                       | 0   |
| Laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24, N1      | 51  |
| keine Antibiotikatherapie                         | 38 (74,51)  |
| 1 Antibiotikatherapie                             | 13 (25,49)  |
| ≥2 Antibiotikatherapien                           | 0   |
| ≥1 i.v. Antibiotikatherapie                       | 0   |

| Studie VX20-445-111<br>(Teil B)   | IVA/TEZ/ELX<br>N=52<br>(F508del/MF-Mutation) |
|---|--|
| <b>Antibiotika</b>  |  |
| Antibiotikatherapie während der Studie  |  |
| Alle Patienten  | 52   |
| keine Antibiotikatherapie   | 16 (30,77)                                   |
| 1-3 Antibiotikatherapien  | 29 (55,77)                                   |
| ≥4 Antibiotikatherapien   | 7 (13,46)                                    |
|   |  |
| keine i.v. Antibiotikatherapie  | 52 (100,00)                                  |
| 1 i.v. Antibiotikatherapie  | 0  |
| ≥2 i.v. Antibiotikatherapien  | 0  |
|   |  |
| Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen, N2   | 40   |
| keine Antibiotikatherapie   | 16 (40,00)                                   |
| 1-3 Antibiotikatherapien  | 22 (55,00)                                   |
| ≥4 Antibiotikatherapien   | 2 (5,00)                                     |
|   |  |
| keine i.v. Antibiotikatherapie  | 40 (100,00)                                  |
| 1 i.v. Antibiotikatherapie  | 0  |
| ≥2 i.v. Antibiotikatherapien  | 0  |
| <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 &lt;Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis (oder fehlende Angabe).</p> <p>Die laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24 bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum &lt;Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 (oder fehlende Angabe).</p> <p>N1 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 N1 berechnet.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.2.1 und Table 2.1.2.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).</p> |  |

Tabelle 4-40: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>   | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> |
|---|---|
| <b>Physiotherapie</b>   |   |
| Laufende Physiotherapie zu Studienbeginn, N1  | 52  |
| keine Physiotherapie  | 20 (38,46)  |
| 1 Physiotherapie  | 31 (59,62)  |
| ≥2 Physiotherapien  | 1 (1,92)  |
| Laufende Physiotherapie zu Woche 24, N1   | 51  |
| keine Physiotherapie  | 19 (37,25)  |
| 1 Physiotherapie  | 31 (60,78)  |
| ≥2 Physiotherapien  | 1 (1,96)  |
| Physiotherapie während der Studie<br>Alle Patienten   | 52  |
| keine Physiotherapie  | 19 (36,54)  |
| 1 Physiotherapie  | 32 (61,54)  |
| ≥2 Physiotherapien  | 1 (1,92)  |
| Patienten, die zu Studienbeginn keine Physiotherapie<br>bekamen, N2   | 20  |
| keine Physiotherapie  | 19 (95,00)  |
| 1 Physiotherapie  | 1 (5,00)  |
| ≥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 <math>\geq</math> Datum der ersten Dosis (oder fehlende Angabe) ist.</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 <math>\geq</math> Datum der Visite zu Woche 24 (oder fehlende Angabe) ist.</p> <p>N1 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 N1 berechnet.</p> <p>Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum <math>\leq</math> Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum <math>\geq</math> Datum der ersten Dosis.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.3.1 und Table 2.1.3.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).</p> |   |



Tabelle 4-41: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>                                 | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> |
|---|---|
| <b>Inhalative Medikation insgesamt</b>                                  |   |
| Laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn, N1                     | 52  |
| keine inhalative Medikation   | 13 (25,00)  |
| 1 inhalative Medikation   | 10 (19,23)  |
| ≥2 inhalative Medikationen  | 29 (55,77)  |
| Laufende inhalative Medikation zu Woche 24, N1                          | 51  |
| keine inhalative Medikation   | 12 (23,53)  |
| 1 inhalative Medikation   | 11 (21,57)  |
| ≥2 inhalative Medikationen  | 28 (54,90)  |
| Inhalative Medikation während der Studie                                |   |
| Alle Patienten  | 52  |
| keine inhalative Medikation   | 10 (19,23)  |
| 1 inhalative Medikation   | 12 (23,08)  |
| ≥2 inhalative Medikationen  | 30 (57,69)  |
| Patienten, die zu Studienbeginn keine inhalative Medikation bekamen, N2 | 13  |
| keine inhalative Medikation   | 10 (76,92)  |
| 1 inhalative Medikation   | 2 (15,38)   |
| ≥2 inhalative Medikationen  | 1 (7,69)  |
| <b>Mukolytika</b>   |   |
| Laufende Mukolytika zu Studienbeginn, N1                                | 52  |
| keine Mukolytika  | 20 (38,46)  |
| 1 Mukolytikum   | 18 (34,62)  |
| ≥2 Mukolytika   | 14 (26,92)  |
| Laufende Mukolytika zu Woche 24, N1                                     | 51  |
| keine Mukolytika  | 21 (41,18)  |
| 1 Mukolytikum   | 16 (31,37)  |
| ≥2 Mukolytika   | 14 (27,45)  |
| Mukolytika während der Studie   |   |
| Alle Patienten  | 52  |
| keine Mukolytika  | 19(36,54)   |
| 1 Mukolytikum   | 18(34,62)   |
| ≥2 Mukolytika   | 15 (28,85)  |

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>                            | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> |
|--|---|
| Patienten, die zu Studienbeginn keine Mukolytika bekamen, N2       | 20  |
| keine Mukolytika   | 19 (95,00)  |
| 1 Mukolytikum  | 0   |
| ≥2 Mukolytika  | 1 (5,00)  |
| <b>Bronchodilatoren</b>  |   |
| Laufende Bronchodilatoren zu Studienbeginn, N1                     | 52  |
| keine Bronchodilatoren   | 19 (36,54)  |
| 1 Bronchodilatator   | 22 (42,31)  |
| ≥2 Bronchodilatoren  | 11 (21,15)  |
| Laufende Mukolytika zu Woche 24, N1                                | 51  |
| keine Bronchodilatoren   | 18 (35,29)  |
| 1 Bronchodilatator   | 24 (47,06)  |
| ≥2 Bronchodilatoren  | 9 (17,65)   |
| Bronchodilatoren während der Studie                                |   |
| Alle Patienten   | 52  |
| keine Bronchodilatoren   | 16 (30,77)  |
| 1 Bronchodilatator   | 25 (48,08)  |
| ≥2 Bronchodilatoren  | 11 (21,15)  |
| Patienten, die zu Studienbeginn keine Bronchodilatoren bekamen, N2 | 19  |
| keine Bronchodilatoren   | 16 (84,21)  |
| 1 Bronchodilatator   | 3 (15,79)   |
| ≥2 Bronchodilatoren  | 0   |

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>   | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> |
|---|---|
| <p>Inhalative Medikation bezieht sich auf Mukolytika (definiert als ATC-Codes R05CB oder B05CB) und Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (definiert als ATC-Code R03). 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 &lt;Datum der ersten Dosis und Enddatum <math>\geq</math>Datum der ersten Dosis (oder fehlende Angabe).</p> <p>Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Woche 24 bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum &lt;Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum <math>\geq</math>Datum der Visite zu Woche 24 (oder fehlende Angabe).</p> <p>N1 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 N1 berechnet.</p> <p>Inhalative Medikation während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum <math>\leq</math>Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum <math>\geq</math>Datum der ersten Dosis.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.4.1, Table 2.1.4.2, Table 2.1.4.3, Table 2.1.4.4, Table 2.1.4.5 und Table 2.1.4.6 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).</p> |   |

Tabelle 4-42: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>   | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b>  |
|---|--|
| <p>Laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn, N1</p> <p>Keine CF-bezogene Medikation</p> <p>1 CF-bezogene Medikation</p> <p>2 CF-bezogene Medikationen</p> <p>3 CF-bezogene Medikationen</p> <p>4 CF-bezogene Medikationen</p> <p><math>\geq 5</math> CF-bezogene Medikationen</p> | <p>52</p> <p>0</p> <p>6 (11,54)</p> <p>10 (19,23)</p> <p>11 (21,15)</p> <p>9 (17,31)</p> <p>16 (30,77)</p> |
| <p>Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24, N1</p> <p>Keine CF-bezogene Medikation</p> <p>1 CF-bezogene Medikation</p> <p>2 CF-bezogene Medikationen</p> <p>3 CF-bezogene Medikationen</p> <p>4 CF-bezogene Medikationen</p> <p><math>\geq 5</math> CF-bezogene Medikationen</p>      | <p>51</p> <p>0</p> <p>6 (11,76)</p> <p>7 (13,73)</p> <p>11 (21,57)</p> <p>12 (23,53)</p> <p>15 (29,41)</p> |

| Studie VX20-445-111<br>(Teil B)   | IVA/TEZ/ELX<br>N=52<br>(F508del/MF-Mutation) |
|---|--|
| <p>CF-bezogene Medikation ist definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATC-Code-Level 2 „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“, „Allgemeine Diätetika“</li> <li>• oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“;</li> <li>• der ATC-Code-Level 4 „Mukolytika“.</li> </ul> <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 &lt;Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis (oder fehlende Angabe). Die laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24 bezieht sich auf die laufende CF-bezogene Medikation mit Startdatum &lt;Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 (oder fehlende Angabe).</p> <p>N1 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 N1 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.5.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).</p> |  |

Tabelle 4-43: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX20-445-111 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Studie VX20-445-111<br>(Teil B)     | IVA/TEZ/ELX<br>N=52<br>(F508del/MF-Mutation) |
|-------------------------------------|--|
| <b>Beobachtungsdauern in Wochen</b> |  |
| Gesamte Beobachtungsdauer           |  |
| N                                   | 52   |
| MW±SD                               | 24,48±1,33                                   |
| Median [Spanne]                     | 24,29 [20,43; 28,43]                         |
| LCI <sub>2,5</sub>                  |  |
| N                                   | 43   |
| MW±SD                               | 23,00±3,51                                   |
| Median [Spanne]                     | 24,14 [11,43; 25,43]                         |
| Schweißchlorid-Konzentration        |  |
| N                                   | 48   |
| MW±SD                               | 22,44±5,28                                   |
| Median [Spanne]                     | 24,14 [0,14; 24,86]                          |

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> |
|---|---|
| <b>Beobachtungsdauern in Wochen</b>     |   |
| BMI z-Score                             |   |
| N                                       | 52  |
| MW±SD                                   | 24,23±0,95  |
| Median [Spanne]                         | 24,29 [20,43; 27,86]                                  |
| Körpergewicht z-Score                   |   |
| N                                       | 52  |
| MW±SD                                   | 24,23±0,95  |
| Median [Spanne]                         | 24,29 [20,43; 27,86]                                  |
| Körpergröße z-Score                     |   |
| N                                       | 52  |
| MW±SD                                   | 24,23±0,95  |
| Median [Spanne]                         | 24,29 [20,43; 27,86]                                  |
| FE-1                                    |   |
| N                                       | 51  |
| MW±SD                                   | 19,77±7,21  |
| Median [Spanne]                         | 23,86 [4,14; 24,86]                                   |
| FC                                      |   |
| N                                       | 51  |
| MW±SD                                   | 19,77±7,21  |
| Median [Spanne]                         | 23,86 [4,14; 24,86]                                   |
| IRT im Serum                            |   |
| N                                       | 52  |
| MW±SD                                   | 23,18±3,36  |
| Median [Spanne]                         | 24,29 [11,43; 24,86]                                  |
| Pulmonale Exazerbationen                |   |
| N                                       | 52  |
| MW±SD                                   | 24,16±0,73  |
| Median [Spanne]                         | 24,29 [20,43; 25,86]                                  |
| Lipase im Serum                         |   |
| N                                       | 52  |
| MW±SD                                   | 24,06±1,54  |
| Median [Spanne]                         | 24,21 [15,43; 27,86]                                  |

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>  | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>N=52<br/>(F508del/MF-Mutation)</b> |
|--|---|
| <b>Beobachtungsdauern in Wochen</b>  |   |
| Amylase im Serum<br>N<br>MW±SD<br>Median [Spanne]  | 52<br>24,06±1,54<br>24,21 [15,43; 27,86]              |
| Sicherheit/Verträglichkeit<br>N<br>MW±SD<br>Median [Spanne]  | 52<br>24,17±2,57<br>24,29 [8,57; 28,14]               |
| <p>Die Beobachtungsdauer (in Wochen) ist definiert als (Datum der letzten Beobachtung – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B + 1) / 7</p> <p>Für den Endpunkt Schweißchlorid-Konzentration wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der auswertbaren Ergebnisse abgeleitet. Für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der akzeptierten Ergebnisse der Mehrfach-Atemauswaschung abgeleitet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.1.1.1 und Table 2.1.1.1.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).</p> |   |

### Zusammenfassende Studienbeschreibung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit. Im Folgenden wird die Studie VX20-445-111 beschrieben, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert und als relevante Studie eingeschlossen wurde. Zusätzlich wird die offene Verlängerungsstudie der Studie VX120-445-111 (Studie VX20-445-112) beschrieben, die ergänzend dargestellt wird.

#### Studie VX20-445-111

Die Studie VX20-445-111 ist eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische offene Phase-III-Studie. Teil B der Studie VX20-445-111 untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei (Klein-)Kindern mit CF von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation oder mit F508del/MF-Mutation. Teil A untersucht die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über eine Behandlungsdauer von 15 Tagen bei derselben Population. Teil A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.

Die Behandlungsdauer von Teil B der Studie VX20-445-111 belief sich auf 24 Wochen. Studienbeginn war am 19.11.2020, Studienende (letzter Patient letzte Visite) war am 03.06.2022. Die Behandlung in Teil B mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich

Ivacaftor) erfolgte gewichtsabhängig. Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg erhielten morgens Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg) als Granulat, sowie abends zusätzlich Ivacaftor (59,5 mg). Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg erhielten morgens Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) als Granulat, sowie abends zusätzlich Ivacaftor (75 mg). Diese verwendete gewichtsabhängige Dosierung entspricht der Zulassung.

In Teil B der Studie VX20-445-111 wurden die Endpunkte  $LCI_{2,5}$ , Schweißchlorid-Konzentration, BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, FE-1, FC, IRT im Serum, Lipase im Serum, pankreatische Amylase im Serum, pulmonale Exazerbationen, Anzahl der Todesfälle sowie UE erhoben.

#### *Studienpopulation und Zielpopulation*

Die Studienpopulation der Studie VX20-445-111 umfasst Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation oder mit F508del/MF-Mutation. In der Studie wurden in Teil B 75 Teilnehmer in Zentren in Europa, Nordamerika und Australien rekrutiert. Es wiesen 23 Patienten eine hF508del-Mutation auf, 52 eine F508del/MF-Mutation.

Die folgenden Abschnitte beziehen sich lediglich auf Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A). Die Patientengruppe von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation ist Gegenstand des Moduls 4 B und wird dort diskutiert.

Die Zielpopulation in diesem Anwendungsgebiet ist zu 57,69% männlich und zu 42,31% weiblich. Die Patienten waren zu Baseline im Median 4,14 Jahre alt. Der Großteil der Patienten (82,69%) wog mindestens 14 kg, der mediane BMI lag bei  $15,65 \text{ kg/m}^2$ . Fast alle Patienten waren weißer Abstammung (92,31%) und kamen zu etwa zwei Drittel (63,46%) aus Nordamerika, zu einem Drittel (36,54%) aus Europa oder Australien.

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag zu Baseline bei 100,80 mmol/L und der mittlere  $LCI_{2,5}$  bei 8,53. Von 52 Patienten wurden 22 (42,31%) in den 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung mit Dornase alpha vorbehandelt, 13,46% der Patienten mit Azithromycin. In diesem Zeitraum wurden 63,46% der Patienten mit Bronchodilatoren und 11,54% der Patienten mit inhalativen Antibiotika vorbehandelt, bei 44,23% war die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung Teil der Vortherapie. Bei 17,31% der Patienten lag ein positiver Befund für Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening vor.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Teil B der Studie VX20-445-111 erfolgte anhand der Full Analysis Set (FAS)-Population, welche alle Patienten umfasst, die aufgrund der entsprechenden Mutation im CFTR-Gen für den Einschluss geeignet waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Im Teil B der dargestellten Studie VX20-445-111 entspricht die FAS-Population der Safety-Population.

### *Studien- und Therapieabbrüche*

In Teil B der Studie VX20-445-111 schlossen 51 der 52 Patienten mit F508del/MF-Mutation die Therapie ab. Ein Patient brach die Therapie und die Studie aufgrund des Auftretens eines UE frühzeitig ab (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.11).

### *Begleitbehandlungen*

Angaben zu Begleitbehandlungen sind für Teil B der Studie VX20-445-111 in Tabelle 4-39 bis Tabelle 4-42 dargestellt. Alle Patienten erhielten zu Studienbeginn sowie am Ende von Teil B mindestens eine laufende CF-bezogene Medikation als Begleittherapie.

Zu Studienbeginn bestand bei ca. einem Viertel der Patienten (23,08%) mindestens eine laufende Antibiotikatherapie; zu Woche 24 erhielten 25,49% der Patienten eine laufende Antibiotikatherapie. Bei 61,54% 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 drei Viertel der Patienten. Während der Studie blieb dieser Anteil größtenteils unverändert. 61,54% der Patienten erhielt zu Studienbeginn eine laufende Mukolytika-Therapie (auch hier größtenteils unveränderter Anteil zu Woche 24), eine laufende Therapie mit Bronchodilatoren erhielten zu Studienbeginn und zu Woche 24 jeweils 33 Patienten (63,46%).

### *Studie VX20-445-112*

Die Studie VX20-445-112 ist eine einarmige, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Studie VX20-445-111. Die Studie untersucht die Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Kindern mit CF von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation oder mit F508del/MF-Mutation, die zuvor im Rahmen der Studie VX20-445-111 behandelt wurden.

Die Behandlung in Teil B der Studie VX20-445-111 wurde fortgeführt, d. h. es erfolgte eine gewichtsabhängige Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg zu Tag 1 der Verlängerungsstudie erhielten morgens ein Granulat aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg) sowie abends zusätzlich Ivacaftor (59,5 mg). Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg und  $< 30$  kg erhielten morgens Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) als Granulat, sowie abends zusätzlich Ivacaftor (75 mg). Patienten, die zu Tag 1 der Verlängerungsstudie  $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg wogen, aber im Verlauf der Studie ein Körpergewicht  $\geq 14$  kg zu mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten erreichten, erhielten für die restliche Studiendauer die höhere Dosierung. Patienten, die ein Alter von 6 Jahren und ein Körpergewicht  $\geq 14$  kg und  $< 30$  kg erreichten, erhielten die Studienmedikation in Tablettenform, falls sie diese einnehmen konnten. Patienten, die ein Alter von 6 Jahren und ein Körpergewicht  $\geq 30$  kg (an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten) erreichten, wurde morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) und abends eine Tablette Ivacaftor (150 mg) verabreicht.



Die Behandlungsdauer der Studie VX20-445-112 belief sich auf 96 Wochen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag eine Interimsanalyse der Verlängerungsstudie vor. Es werden die Ergebnisse der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Studie VX20-445-112 für eine Dauer von 48 Wochen dargestellt. Mit der Interimsanalyse liegen damit Ergebnisse über insgesamt 72 Wochen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.

Es wurden die Endpunkte LCI<sub>2,5</sub>, Schweißchloridkonzentration, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, FE-1, pulmonale Exazerbationen sowie UE erhoben.

### *Studienpopulation*

71 Patienten, die zuvor an der Studie VX20-445-111 teilnahmen, wurden in die Verlängerungsstudie aufgenommen. Ein Patient zog seine Einwilligungserklärung vor der ersten Behandlung zurück, womit insgesamt 70 Patienten in der Studie VX20-445-112 weiterbehandelt und beobachtet wurden. Im Folgenden wird, sofern nicht anderweitig angemerkt, eine gemeinsame Auswertung der Patienten mit F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation dargestellt.

Da nahezu alle Patienten der Studie VX20-445-111 auch an der Studie VX20-445-112 teilgenommen haben, sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie VX20-445-112 vergleichbar zu den Charakteristika der Studienpopulation der Studie VX20-445-111 (siehe Tabelle 4-38).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

In der Gesamtschau betrachtet, wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Der überwiegende Anteil der CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation war weißer Abstammung (ca. 92%). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten europäischen, nordamerikanischen und australischen CF-Zentren. Auch die Versorgung der Patienten in Deutschland erfolgt an spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen. Im Rahmen der Studie wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen Basistherapie der Patienten verabreicht (siehe Tabelle 4-39 bis Tabelle 4-42); dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patienten in Deutschland (161). Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Da nahezu alle Patienten der Studie VX20-445-111 auch an der Studie VX20-445-112 teilgenommen haben, ist auch bei der Studie VX20-445-112 von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

**4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Tabelle 4-44: 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 |                                       |                         |                                       |
| VX20-445-111 | nicht zutreffend                              | nicht zutreffend                | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | hoch                                  |
| VX20-445-112 | nicht zutreffend                              | nicht zutreffend                | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | hoch                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 handelt es sich um offene, einarmige Studien. 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.

#### 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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX20-445-111 (Teil B) und VX20-445-112

| Endpunkt  | Untersucht in Studie VX20-445-111 (Teil B) | Untersucht in Studie VX20-445-112 |
|---|--|-----------------------------------|
| Morbidität: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub>   | ja   | ja                                |
| Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration   | ja   | ja                                |
| Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter   |  |                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• absolute Veränderung des BMI</li> </ul>  | ja   | nein                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• absolute Veränderung des BMI z-Score</li> </ul>  | ja   | ja                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score</li> </ul>  | ja   | ja                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• absolute Veränderung des Körpergröße z-Score</li> </ul>  | ja   | ja                                |
| Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1   | ja   | ja                                |
| Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin   | ja   | nein                              |
| Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum  | ja   | nein                              |
| Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum  | ja   | nein                              |
| Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum  | ja   | nein                              |
| Morbidität: pulmonale Exazerbationen  | ja   | ja                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation</li> <li>• Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation</li> <li>• Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation</li> </ul> |  |                                   |
| Mortalität: Anzahl der Todesfälle   | ja   | ja                                |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:  |  |                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit UE</li> </ul>   | ja   | ja                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit SUE</li> </ul>  | ja   | ja                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul>   | ja   | ja                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul>  | ja   | ja                                |

| Endpunkt  | Untersucht in Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B) | Untersucht in Studie<br>VX20-445-112 |
|---|--|--------------------------------------|
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT                                |  |                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Häufige UE nach SOC und PT</li> </ul>                                    | ja   | ja                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Häufige SUE nach SOC und PT</li> </ul>                                   | ja   | nein                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Häufige schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT</li> </ul> | ja   | nein                                 |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:                               |  |                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhte Transaminasewerte</li> </ul>                                     | ja   | ja                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hautausschlag</li> </ul>   | ja   | ja                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</li> </ul>      | ja   | ja                                   |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.   |  |                                      |

#### 4.3.2.3.1 Morbidität: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> – 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 des LCI<sub>2,5</sub> – weitere Untersuchungen

| Studie       | Operationalisierung  |
|--------------|--|
| VX20-445-111 | <p><b>Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub></b></p> <p>Der Lung Clearance Index (LCI) ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Der LCI wird mittels des sog. Multiple-Breath Washout Tests (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Der Patient atmet reinen Sauerstoff ein und es wird gemessen, wie viele Lungenumsätze nötig sind, bis der Stickstoff (N<sub>2</sub>), der sich physiologisch im Gewebe befindet, „ausgewaschen“ ist, d. h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI<sub>2,5</sub> gibt die Anzahl der Lungenumsätze an, bis nur noch 2,5% (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind.</p> <p>In der Studie wurden zu den Visiten an Tag 1, Woche 4, Woche 12 und Woche 24 für alle Patienten ab einem Alter von mindestens drei Jahren beim Screening mehrere Messwiederholungen des MBW-Tests durchgeführt, anhand derer zentral ein LCI<sub>2,5</sub>-Wert bestimmt wurde. Falls für eine Visite nur eine verwertbare Messung vorlag, wurde der LCI<sub>2,5</sub>-Wert nicht berechnet. Falls mehr als eine verwertbare Messung vorlag, wurde der MW dieser Messungen herangezogen.</p> <p>Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten,</p> |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• der die Anwendung seiner kurzwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salbutamol oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte.</li> </ul> <p>Während der Screeningphase konnte der MBW-Test sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollte der MBW-Test vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden, bei jeder Visite etwa zur selben Zeit. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls der MBW-Test des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite ein MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und die Visite wurde nicht verschoben.</li> <li>• Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.</li> <li>• Für jeden MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-LCI<sub>2,5</sub>. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p> |
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) für alle Patienten, die zum Screening der Hauptstudie mindestens drei Jahre alt waren, erhoben.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> zu Woche 48 der Verlängerungsstudie dargestellt. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).</p> <p>Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell, sowie Adjustierung nach Baseline-LCI<sub>2,5</sub> und Genotyp.</p> <p>Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX20-445-112 grafisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der Studie VX20-445-111 (Teil B) für den Baseline-Wert bzw. dem FAS der Studie VX20-445-112 für die mittlere Änderung zu Woche 48 der Verlängerungsstudie.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)  | Baseline |           | Woche 24 |           | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |            | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |  |
|---|----------|-----------|----------|-----------|---|------------|---|--|
|   | N        | MW±SD     | N        | MW±SD     | N   | MW±SD      | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert          |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |          |           |          |           |   |            |   |  |
| IVA/TEZ/ELX   | 34       | 8,53±1,56 | 32       | 7,55±0,77 | 26  | -0,88±1,44 | 33  | -0,92±0,12<br>[-1,16; -0,67];<br><0,0001 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |           |          |           |   |            |   |  |

Der mittlere LCI<sub>2,5</sub>-Wert lag zu Baseline bei 8,53 (SD: 1,56) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 7,55 (SD: 0,77) ab. Dies entspricht einer Verbesserung, da die Obergrenze des Normalbereichs des LCI bei 8,0 Lungenumschlägen für diese Altersgruppe liegt. Die mittlere absolute Änderung des LCI<sub>2,5</sub> zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 0,88; und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift diesen Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 0,92 (95%-KI: [-1,16; -0,67]; p<0,0001) auf.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112   | Baseline<br>(VX20-445-111 [Teil B]) |           | Mittlere Änderung zu Woche 48 der<br>Verlängerungsstudie<br>(VX20-445-112; MMRM) |                              |
|--|-------------------------------------|-----------|--|------------------------------|
|  | N                                   | MW±SD     | N  | LS MW±SE<br>[95%-KI]         |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>  |                                     |           |  |                              |
| IVA/TEZ/ELX  | 51                                  | 8,41±1,48 | 34   | -0,97±0,16<br>[-1,29; -0,65] |
| <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX20-445-111.</p> <p>Zum Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).</p> |                                     |           |  |                              |

Der mittlere LCI<sub>2,5</sub>-Wert lag zu Baseline bei 8,41 (SD: 1,48); die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 48 der Verlängerungsstudie zeigt eine Abnahme um 0,97 ([95%-KI]: [-1,29; -0,65]). Der in der Studie VX20-445-111 beobachtete Behandlungseffekt blieb über weitere 48 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX20-445-112 erhalten (siehe Abbildung 4-5).

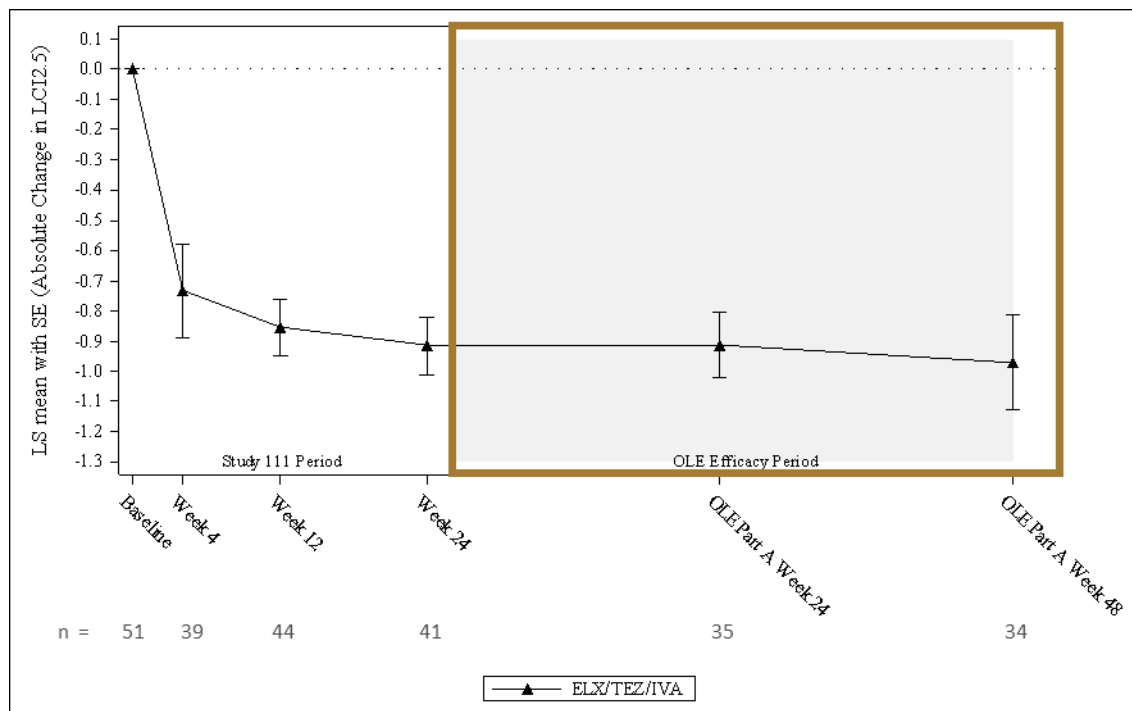


Abbildung 4-5: Verlauf der absoluten Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).

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.

#### 4.3.2.3.3.2 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 4-49: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

| Studie       | Operationalisierung  |
|--------------|--|
| VX20-445-111 | <p><b>Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration</b></p> <p>Die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) erfolgte jeweils vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1, Woche 4, Woche 12 und Woche 24. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht</p> |



| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <p>mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chloridionenkonzentration wird in mmol/L gemessen. Sie gilt allgemein als patientenrelevanter Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-Schweißchlorid-Konzentration. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>  |
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 48 der Verlängerungsstudie dargestellt. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).</p> <p>Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell sowie Adjustierung nach Baseline-Schweißchlorid-Konzentration und Genotyp.</p> <p>Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX20-445-112 grafisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der Studie VX20-445-111 (Teil B) für den Baseline-Wert bzw. dem FAS der Studie VX20-445-112 für die mittlere Änderung zu Woche 48 der Verlängerungsstudie.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)  | Baseline |              | Woche 24 |             | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |              | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |   |
|---|----------|--------------|----------|-------------|---|--------------|---|---|
|   | N        | MW±SD        | N        | MW±SD       | N   | MW±SD        | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert             |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |          |              |          |             |   |              |   |   |
| IVA/TEZ/ELX   | 49       | 100,80±12,00 | 43       | 48,93±18,48 | 43  | -51,47±20,19 | 47  | -52,68±2,13<br>[-56,97; -48,39];<br><0,0001 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |              |          |             |   |              |   |   |

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag zu Baseline bei 100,80 mmol/L (SD: 12,00) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 48,93 mmol/L (SD: 18,48) ab. Die mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 51,47 mmol/L; auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift diesen Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 52,68 mmol/L (95%-KI: [-56,97; -48,39]; p<0,0001) auf. Mit dieser wesentlichen Senkung der Schweißchlorid-Konzentration erreichen die (Klein-)Kinder nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor Werte, die im Mittel unterhalb 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.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112   | Baseline<br>(VX20-445-111 [Teil B]) |            | Mittlere Änderung zu Woche 48 der<br>Verlängerungsstudie<br>(VX20-445-112; MMRM) |                             |
|--|-------------------------------------|------------|--|-----------------------------|
|  | N                                   | MW±SD      | N  | LS MW±SE<br>[95%-KI]        |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>  |                                     |            |  |                             |
| IVA/TEZ/ELX  | 71                                  | 100,7±11,2 | 56   | -59,1±2,1<br>[-63,3; -54,8] |
| <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX20-445-111.</p> <p>Zum Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).</p> |                                     |            |  |                             |

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag zu Baseline bei 100,7 mmol/L (SD: 11,2) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 48 der Verlängerungsstudie zeigt eine Verminderung um 59,1 mmol/L ([95%-KI]: [-63,3; -54,8]). So blieb der in der Studie VX20-445-111 beobachtete Behandlungseffekt über weitere 48 Wochen Behandlung in der Verlängerungsstudie VX20-445-112 erhalten (siehe Abbildung 4-6).

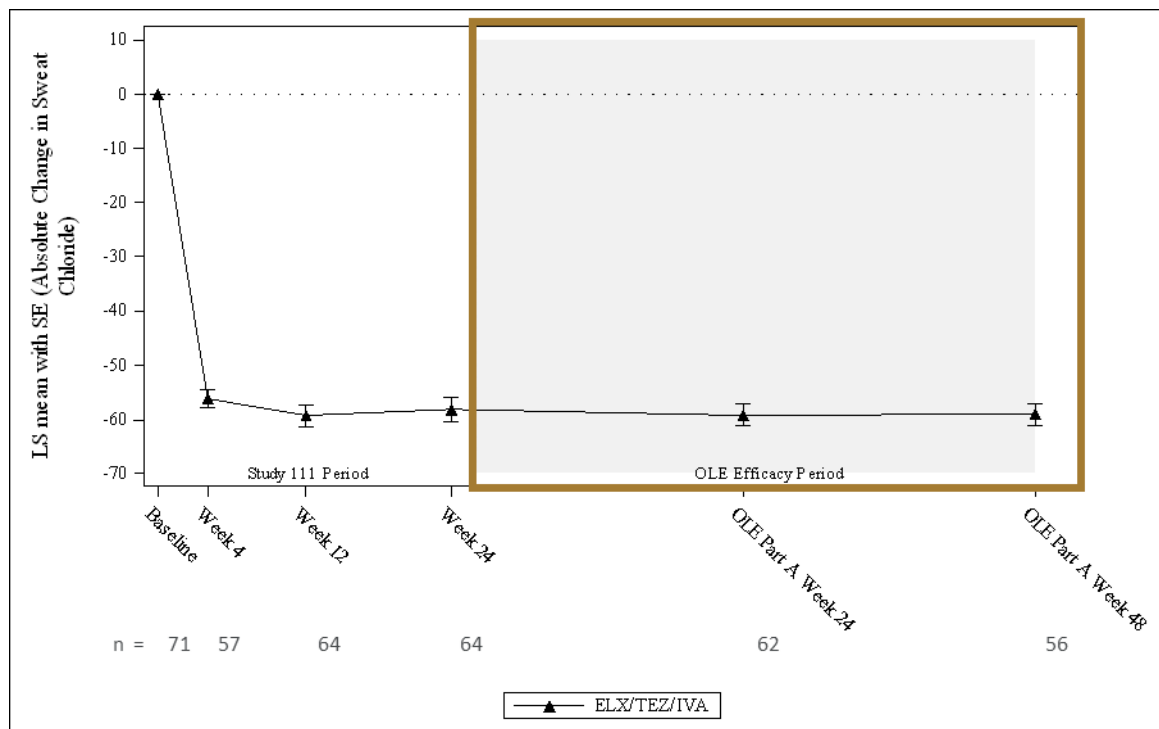


Abbildung 4-6: Verlauf der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.2.3.3 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 4-52: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

| Studie       | Operationalisierung   |
|--------------|---|
| VX20-445-111 | <p><b>Absolute Veränderung der Wachstumsparameter</b></p> <p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jeder Studienvsiste und zum Safety-Follow-up vor Verabreichung der Studienmedikation. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <p>Für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI wurden die z-Scores anhand der Wachstumsdiagramme des 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 (<a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm</a>).</p> <p>Folgende Endpunkte werden im Rahmen der Wachstumsparameter betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absolute Veränderung des BMI</li> <li>• absolute Veränderung des BMI z-Score</li> <li>• absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score</li> <li>• absolute Veränderung des Körpergröße z-Score</li> </ul> <p>Es wird jeweils die absolute Veränderung der Wachstumsparameter BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score sowie Körpergröße z-Score über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse aller vier Scores erfolgte jeweils mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-Wert des jeweiligen Scores. Für die Analyse werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten über 24 Wochen in die Modellierung einbezogen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p> |
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurden die Wachstumsparameter entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI z-Score, Körpergewicht z-Score und Körpergröße z-Score zu Woche 48 der Verlängerungsstudie dargestellt. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).</p> <p>Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-Wert des jeweiligen Wachstumsparameters und Genotyp.</p> <p>Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX20-445-112 grafisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der VX20-445-111 (Teil B) für den Baseline-Wert bzw. dem FAS der Studie VX20-445-112 für die mittlere Änderung zu Woche 48 der Verlängerungsstudie.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)  | Baseline |            | Woche 24 |            | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |           | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |                                       |
|---|----------|------------|----------|------------|---|-----------|---|---------------------------------------|
|   | N        | MW±SD      | N        | MW±SD      | N   | MW±SD     | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |          |            |          |            |   |           |   |                                       |
| <b>Absolute Veränderung des BMI</b>   |          |            |          |            |   |           |   |                                       |
| IVA/TEZ/ELX   | 52       | 15,75±0,98 | 52       | 15,85±1,09 | 52  | 0,10±0,58 | 52  | 0,10±0,58<br>[-0,06; 0,26];<br>0,2347 |
| <b>Absolute Veränderung des BMI z-Score</b>   |          |            |          |            |   |           |   |                                       |
| IVA/TEZ/ELX   | 52       | 0,05±0,77  | 52       | 0,19±0,77  | 52  | 0,14±0,44 | 52  | 0,14±0,06<br>[0,02; 0,26];<br>0,0243  |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.3 und Table 2.2.1.4 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |            |          |            |   |           |   |                                       |

Der mittlere BMI lag zu Baseline bei 15,75 kg/m<sup>2</sup> (SD: 0,98) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 15,85 kg/m<sup>2</sup> (SD: 1,09) an. Die mittlere absolute Änderung des BMI zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine leichte Zunahme um 0,10 kg/m<sup>2</sup> (MMRM: 0,10 kg/m<sup>2</sup>; 95%-KI: [-0,06; 0,26]). Diese Zunahme bleibt unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: So stieg der mittlere BMI z-Score von 0,05 (SD: 0,77) zu Baseline auf 0,19 (SD: 0,77) zu Woche 24 an. Die

mittlere absolute Änderung des BMI z-Score zeigt eine Zunahme von 0,14, die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant und beträgt ebenfalls 0,14 (95%-KI: [0,02; 0,26];  $p=0,0243$ ).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112  | Baseline<br>(VX20-445-111 [Teil B]) |           | Mittlere Änderung zu Woche 48 der<br>Verlängerungsstudie<br>(VX20-445-112; MMRM) |                            |
|---|-------------------------------------|-----------|--|----------------------------|
|   | N                                   | MW±SD     | N  | LS MW±SE<br>[95%-KI]       |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>   |                                     |           |  |                            |
| IVA/TEZ/ELX   | 75                                  | 0,09±0,85 | 67   | 0,09±0,05<br>[-0,02; 0,20] |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX20-445-111.<br>Zum Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).<br>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160). |                                     |           |  |                            |

Der mittlere BMI z-Score lag zu Baseline bei 0,09 (SD: 0,85) und nahm im Mittel bis Woche 48 der Verlängerungsstudie um 0,09 zu. Es lässt sich somit über die Studie VX20-445-111 hinaus ein Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Wachstumsstatus beobachten (siehe Abbildung 4-7)

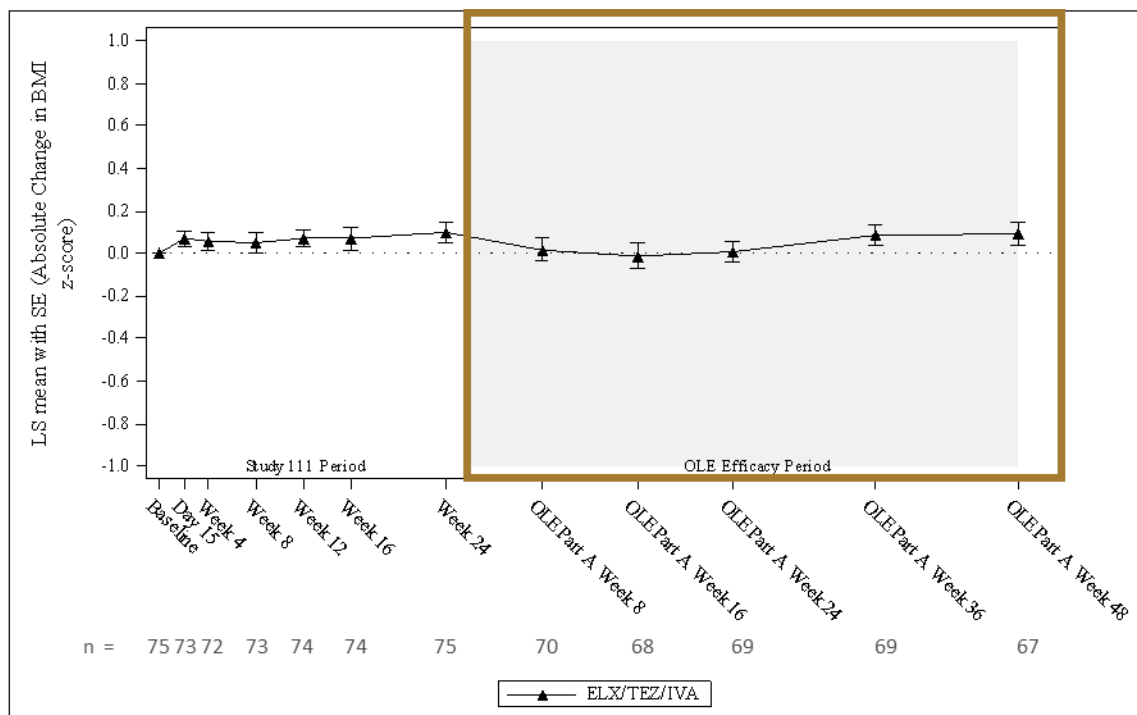


Abbildung 4-7: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)  | Baseline |            | Woche 24 |            | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |           | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |                                       |
|---|----------|------------|----------|------------|---|-----------|---|---------------------------------------|
|   | N        | MW±SD      | N        | MW±SD      | N   | MW±SD     | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |          |            |          |            |   |           |   |                                       |
| IVA/TEZ/ELX   | 52       | -0,07±0,92 | 52       | -0,02±0,91 | 52  | 0,05±0,30 | 52  | 0,05±0,04<br>[-0,04; 0,13];<br>0,2729 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.5 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |            |          |            |   |           |   |                                       |



Der mittlere Körpergewicht z-Score lag zu Baseline bei -0,07 (SD: 0,92) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) leicht auf -0,02 (SD: 0,91) an. Eine statistisch signifikante Veränderung ist für die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung (LS MW [95%-KI]: 0,05 [-0,04; 0,13]; p=0,2729) nicht zu beobachten.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112   | Baseline<br>(VX20-445-111 [Teil B]) |            | Mittlere Änderung zu Woche 48 der<br>Verlängerungsstudie<br>(VX20-445-112; MMRM) |                             |
|--|-------------------------------------|------------|--|-----------------------------|
|  | N                                   | MW±SD      | N  | LS MW±SE<br>[95%-KI]        |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>  |                                     |            |  |                             |
| IVA/TEZ/ELX  | 75                                  | -0,07±0,89 | 67   | -0,01±0,05<br>[-0,11; 0,08] |
| <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX20-445-111.</p> <p>Zum Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).</p> |                                     |            |  |                             |

Der mittlere Körpergewicht z-Score lag zu Baseline bei -0,07 (SD: 0,89) und sank bis Woche 48 der Verlängerungsstudie nur geringfügig ab. Insgesamt lässt sich auch beim Körpergewicht über die Studie VX20-445-111 ein Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Körpergewichts beobachten (siehe auch Abbildung 4-8).

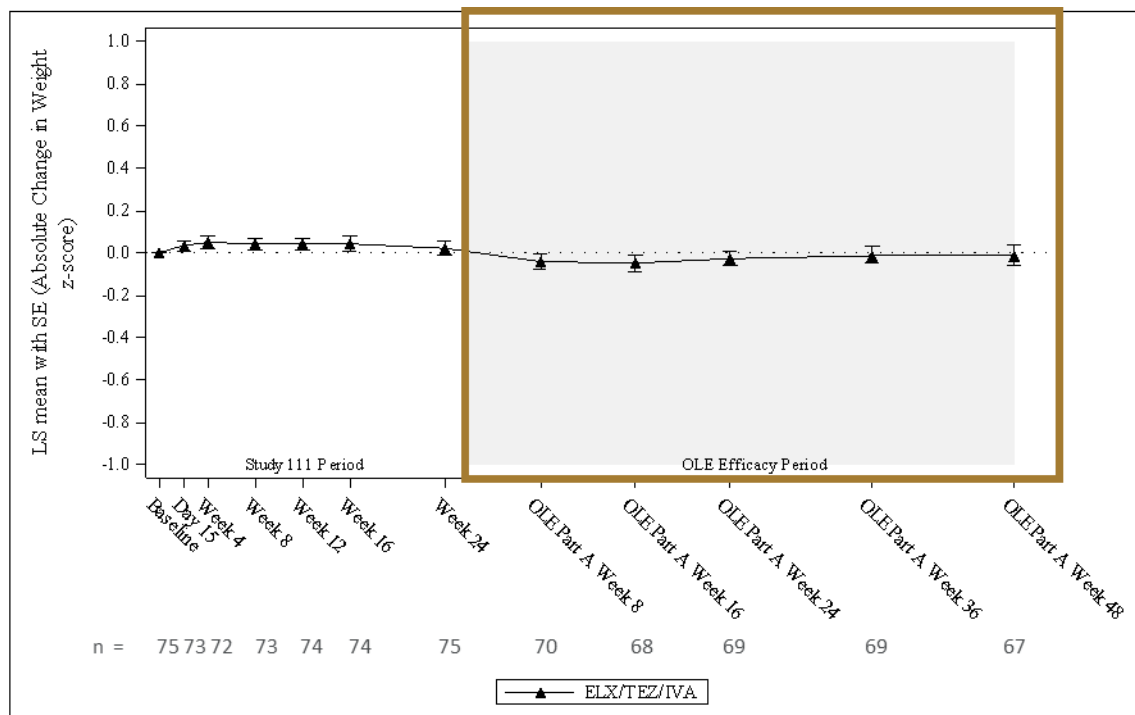


Abbildung 4-8: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergewicht z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)  | Baseline |            | Woche 24 |            | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |            | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |   |
|---|----------|------------|----------|------------|---|------------|---|---|
|   | N        | MW±SD      | N        | MW±SD      | N   | MW±SD      | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert         |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |          |            |          |            |   |            |   |   |
| IVA/TEZ/ELX   | 52       | -0,05±1,18 | 52       | -0,12±1,11 | 52  | -0,07±0,22 | 52  | -0,07±0,03<br>[-0,13; -0,01];<br>0,0187 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.6 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |            |          |            |   |            |   |   |

Der mittlere Körpergröße z-Score lag zu Baseline bei -0,05 (SD: 1,18) und sank leicht unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf -0,12 (SD: 1,11). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung (LS MW [95%-KI]: -0,07 [-0,13; -0,01];  $p=0,0187$ ) ist statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant. Sowohl zu Baseline als auch zu Woche 24 lag der mittlere Körpergröße z-Score in einem normalen Bereich zwischen -1 und 1.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112  | Baseline<br>(VX20-445-111 [Teil B]) |            | Mittlere Änderung zu Woche 48 der<br>Verlängerungsstudie<br>(VX20-445-112; MMRM) |                              |
|---|-------------------------------------|------------|--|------------------------------|
|   | N                                   | MW±SD      | N  | LS MW±SE<br>[95%-KI]         |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>   |                                     |            |  |                              |
| IVA/TEZ/ELX   | 75                                  | -0,09±1,10 | 67   | -0,12±0,04<br>[-0,19; -0,04] |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX20-445-111.<br>Zum Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).<br>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160). |                                     |            |  |                              |

Der mittlere Körpergröße z-Score lag zu Baseline bei -0,09 (SD: 1,10) und veränderte sich im Mittel bis Woche 48 der Verlängerungsstudie um -0,12 ([95%-KI]: [-0,19; -0,04]). Es lässt sich somit über die Studie VX20-445-111 hinaus ein Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Wachstumsstatus beobachten (siehe Abbildung 4-9).

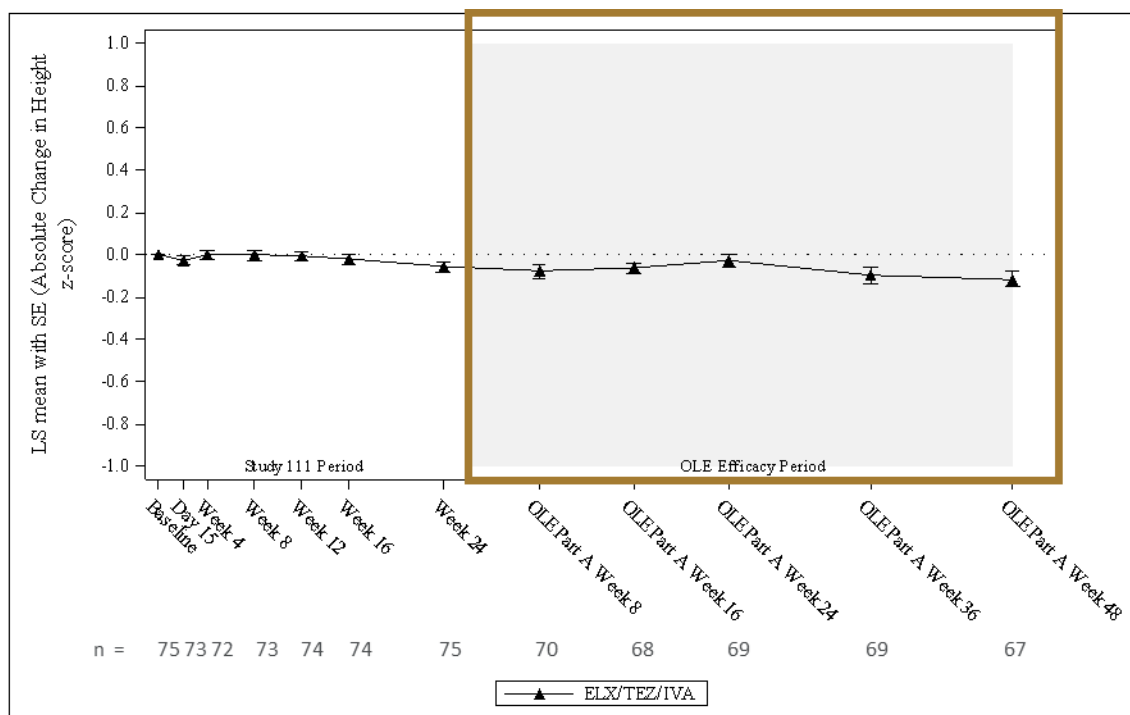


Abbildung 4-9: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.2.3.3.4 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 4-59: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 – weitere Untersuchungen

| Studie       | Operationalisierung   |
|--------------|---|
| VX20-445-111 | <p>Zu Studienbeginn sowie zu Tag 15, Woche 4, 12 und 24 erfolgte eine Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung der FE-1, wobei diese vor oder nach der Gabe der Studienmedikation geschehen durfte. Mit Ausnahme der Screening-Visite konnten die Stuhlproben bis zu 24 Stunden vor der Visite von Angehörigen des Patienten (z. B. zu Hause) entnommen und zur Visite mitgebracht werden. 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 &lt;50 mg/kg bei Patienten mit CF zeigen eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte &gt;200 mg/kg gelten als physiologisch und deuten</p> |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <p>auf eine Pankreassuffizienz hin. 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 über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-FE-1. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>  |
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der FE-1 zu Woche 48 der Verlängerungsstudie dargestellt. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).</p> <p>Zudem wird der Anteil an Patienten mit einem FE-1 Wert <math>\geq 200</math> mg/kg zu Baseline, zu Woche 24 der Studie VX20-445-111 und zu Woche 48 der Studie VX20-445-112 dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der Studie VX20-445-111 (Teil B) für den Baseline-Wert und Woche 24 bzw. dem FAS der Studie VX20-445-112 für die mittlere Änderung zu Woche 48 der Verlängerungsstudie.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der FE-1 bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)   | Baseline |             | Woche 24 |              | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |             | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |   |
|--|----------|-------------|----------|--------------|---|-------------|---|---|
|  | N        | MW±SD       | N        | MW±SD        | N   | MW±SD       | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert         |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>   |          |             |          |              |   |             |   |   |
| IVA/TEZ/ELX  | 46       | 22,52±62,54 | 36       | 47,61±104,52 | 34  | 18,79±46,54 | 34  | 25,95±10,69<br>[3,98; 47,92];<br>0,0224 |
| <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.7.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).</p> |          |             |          |              |   |             |   |   |

Die mittlere FE-1 lag zu Baseline bei 22,52 mg/kg (SD: 62,54) und damit unterhalb des etablierten Schwellenwertes von 200 mg/kg für eine pankreatische Insuffizienz bzw. sogar unterhalb des Schwellenwertes für eine schwere Pankreasinsuffizienz (<50 mg/kg). Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg die mittlere FE-1 auf 47,61 mg/kg (SD: 104,52) an, was einer Verbesserung entspricht. Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zeigt eine statistisch signifikante Zunahme (LS MW [95%-KI]: 25,95 [3,98; 47,92]; p=0,0224).

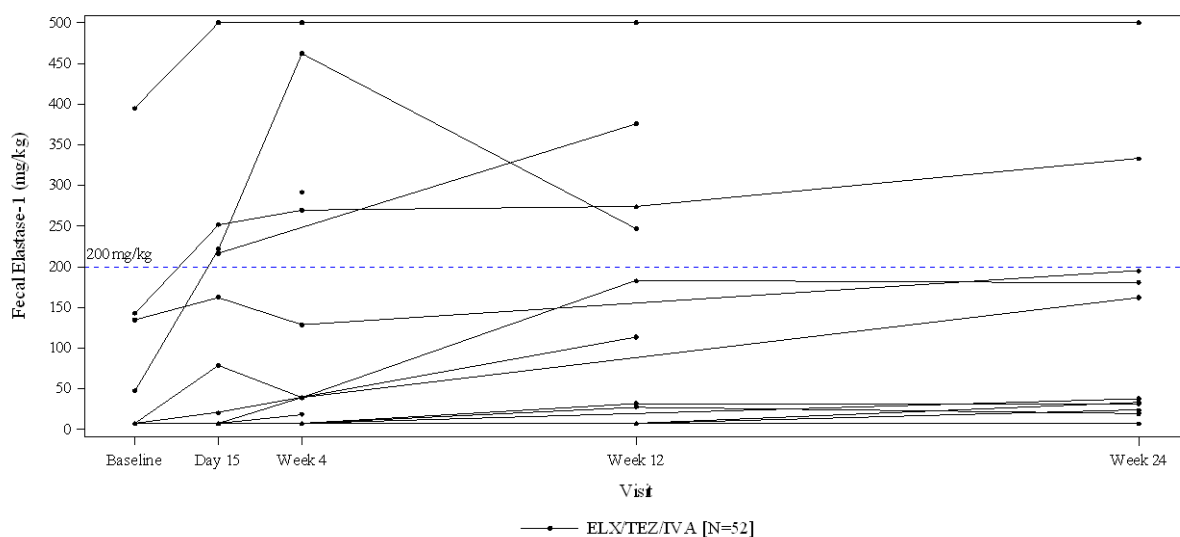


Abbildung 4-10: FE-1 Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.7.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).  
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der FE-1 zu Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B]) und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112   | Baseline<br>(VX20-445-111 [Teil B]) |           | Mittlere Änderung zu Woche 48 der<br>Verlängerungsstudie<br>(VX20-445-112) |            |
|--|-------------------------------------|-----------|--|------------|
|  | N                                   | MW±SD     | N  | MW±SD      |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hf508del-Mutation</b>  |                                     |           |  |            |
| IVA/TEZ/ELX  | 69                                  | 28,1±65,7 | 53   | 89,8±139,0 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX20-445-111.<br>Zum Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B]) und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160). |                                     |           |  |            |

Zu Baseline lag die mittlere FE-1 bei 28,1 mg/kg (SD: 65,7); unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg sie im Mittel bis zu Woche 48 der Verlängerungsstudie um 89,8 mg/kg (SD: 139,0) an und lag damit oberhalb des Schwellenwertes einer schweren Pankreasinsuffizienz.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität: Patienten mit FE-1  $\geq 200$  mg/kg – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112  | Baseline<br>(VX20-445-111 [Teil B]),<br>n/N (%) | Woche 24<br>(VX20-445-111 [Teil B]),<br>n/N (%) | Woche 48 der<br>Verlängerungsstudie<br>(VX20-445-112),<br>n/N (%) |
|---|---|---|---|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>   |   |   |   |
| IVA/TEZ/ELX   | 2/75 (2,7)                                      | 6/75 (8,0)                                      | 13/70 (18,6)  |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX20-445-111.<br>Zum Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160). |   |   |   |

Ein Wert der FE-1 unter dem Schwellenwert von 200 mg/kg deutet auf eine Pankreasinsuffizienz hin. Zu Baseline wiesen 2 Patienten eine Pankreassuffizienz auf. Unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 48 der Verlängerungsstudie stieg dieser Anteil auf 13 Patienten (18,6%) an.

#### 4.3.2.3.5 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 4-63: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin – weitere Untersuchungen

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| VX20-445-111  | Zu Studienbeginn sowie zu Tag 15, Woche 4, 12 und 24 erfolgte eine Sammlung von Stuhlproben zur Bestimmung des FC, wobei diese vor oder nach der Gabe der Studienmedikation geschehen durfte. Mit Ausnahme der Screening-Visite konnten die Stuhlproben bis zu 24 Stunden vor der Visite von Angehörigen des Patienten (z. B. zu Hause) entnommen und zur Visite mitgebracht werden. Standardisierte Anweisungen für die Zentren zur Sammlung, zum Umgang und zum Transport der Proben wurden den Zentren anhand eines Labor-Handbuchs mitgeteilt.<br>Das FC wird in mg/kg gemessen.<br>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FC über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-FC. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen.<br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS. |
| 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 VX20-445-111 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.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des FC bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)  | Baseline |               | Woche 24 |               | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |                | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |  |
|---|----------|---------------|----------|---------------|---|----------------|---|--|
|   | N        | MW±SD         | N        | MW±SD         | N   | MW±SD          | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert            |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |          |               |          |               |   |                |   |  |
| IVA/TEZ/ELX   | 45       | 280,33±361,13 | 36       | 179,95±281,55 | 33  | -137,21±457,94 | 33  | -96,24±50,47<br>[-198,87; 6,40];<br>0,0652 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.8.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |               |          |               |   |                |   |  |

Der mittlere Wert des FC lag zu Baseline bei 280,33 mg/kg (SD: 361,13) und damit stark über dem oberen Normalwert von 50 mg/kg. Das mittlere FC sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 179,95 mg/kg. Dies entspricht einer mittleren absoluten Abnahme von 137,21 mg/kg. Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist nicht statistisch signifikant (LS MW [95%-KI]: -96,24 [-198,87; 6,40]; p=0,0652).

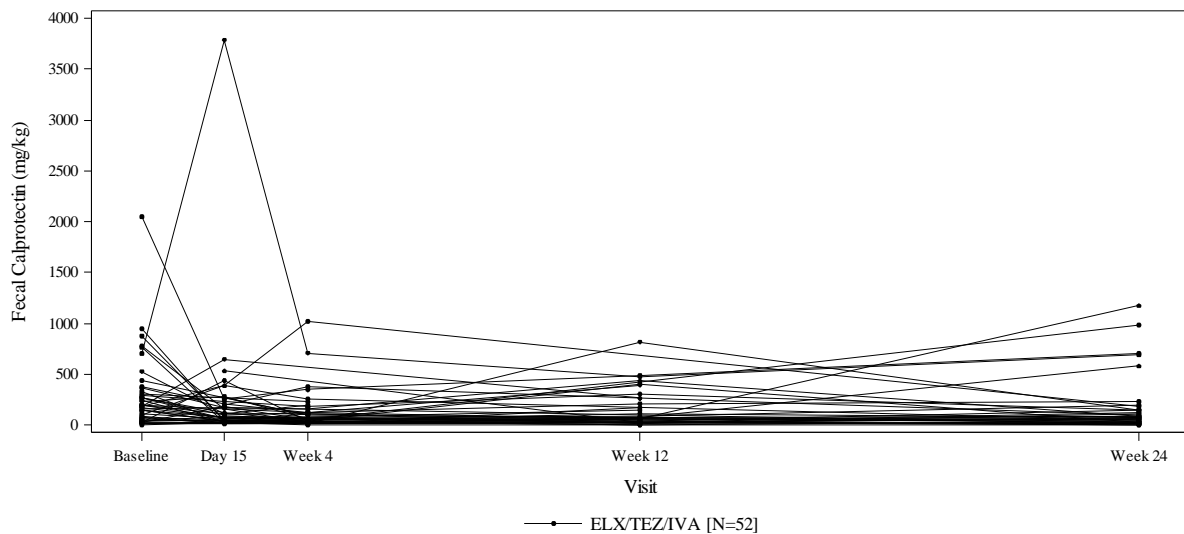


Abbildung 4-11: FC Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.2.3.3.6 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 4-65: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum – weitere Untersuchungen

| Studie       | Operationalisierung  |
|--------------|--|
| VX20-445-111 | <p>Zu Studienbeginn sowie zu Tag 15, Woche 8, 12 und 24 erfolgte die Erhebung von Blutproben zur Bestimmung des IRT im Serum. 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 <math>\mu\text{g/L}</math> gemessen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des IRT im Serum über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-IRT. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils 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 VX20-445-111 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.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des IRT im Serum bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)  | Baseline |               | Woche 24 |              | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |                | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |   |
|---|----------|---------------|----------|--------------|---|----------------|---|---|
|   | N        | MW±SD         | N        | MW±SD        | N   | MW±SD          | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert                 |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>  |          |               |          |              |   |                |   |   |
| IVA/TEZ/ELX   | 50       | 223,71±335,18 | 48       | 96,94±122,16 | 47  | -139,60±289,93 | 47  | -135,48±13,03<br>[-161,65; -109,30];<br><0,0001 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.9.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |               |          |              |   |                |   |   |

Die mittlere Konzentration des IRT im Serum lag zu Baseline bei 223,71 µg/L (SD: 335,18) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 96,94 µg/L (SD: 122,16) ab. Die mittlere absolute Änderung der IRT-Konzentration im Serum zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 139,60 µg/L; auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift diesen Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 135,48 µg/L (95%-KI: [-161,65; -109,30]; p<0,0001) auf. Durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigen sich folglich Verbesserungen der Pankreasfunktion bzw. eine Verbesserung der Pankreasentzündung/-verletzung.

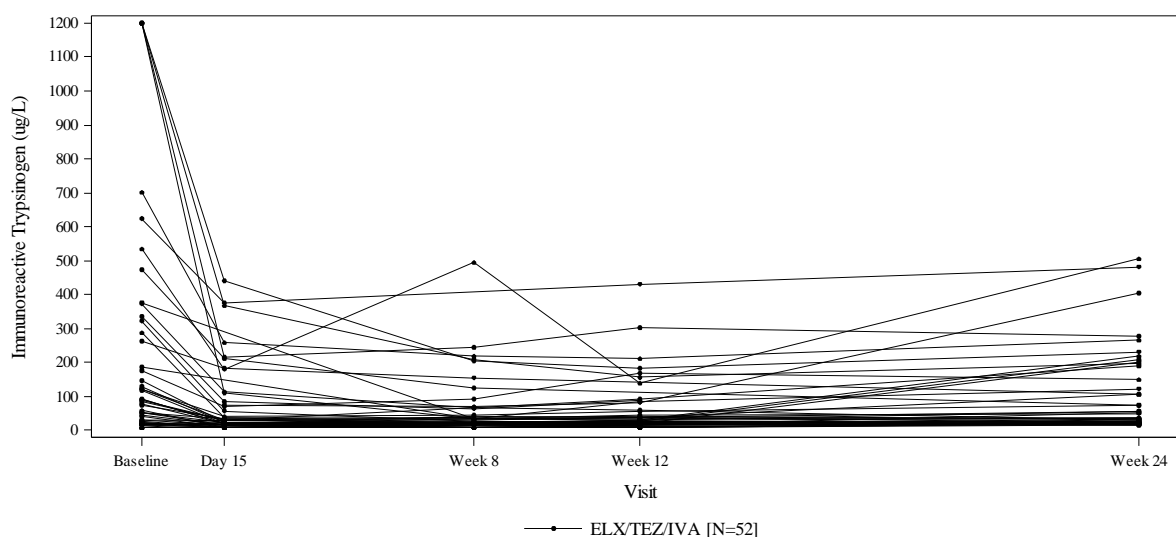


Abbildung 4-12: IRT im Serum Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.9.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.2.3.3.7 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 4-67: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum – weitere Untersuchungen

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| VX20-445-111  | <p>Die Erhebung der Lipase im Serum als Marker für Entzündungen des Pankreas erfolgte zu jeder Studienvisite und zum Safety-Follow-up.</p> <p>Die Lipase im Serum wird in U/L gemessen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Lipase im Serum über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-Lipase. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils 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 VX20-445-111 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.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)   | Baseline |             | Woche 24 |             | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |              | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |   |
|--|----------|-------------|----------|-------------|---|--------------|---|---|
|  | N        | MW±SD       | N        | MW±SD       | N   | MW±SD        | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert             |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>   |          |             |          |             |   |              |   |   |
| IVA/TEZ/ELX  | 52       | 36,15±66,00 | 50       | 14,30±17,76 | 50  | -21,90±59,56 | 50  | -21,41±2,21<br>[-25,85; -16,97];<br><0,0001 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.10.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |             |          |             |   |              |   |   |

Die mittlere Konzentration der Lipase im Serum lag zu Baseline bei 36,15 U/L (SD: 66,00) und war damit zu Baseline erhöht (Normbereich 4-31 U/L). Die mittlere Konzentration der Lipase im Serum sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 14,30 U/L (SD: 17,76) ab. Die mittlere absolute Änderung der Lipase im Serum zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 21,90 U/L; auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift diesen Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 21,41 U/L (95%-KI: [-25,85; -16,97]; p<0,0001) auf.

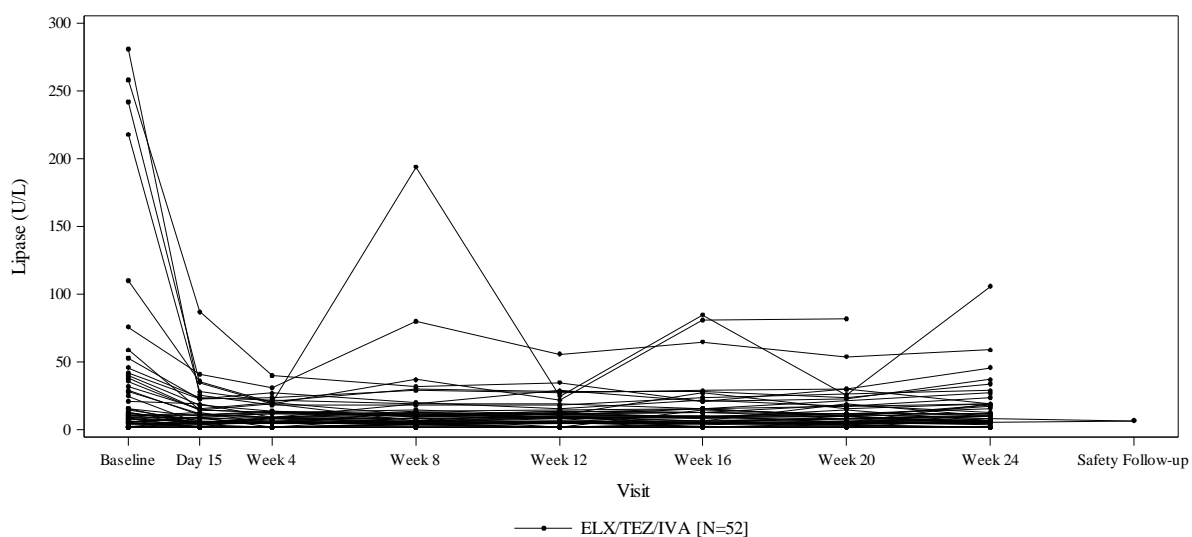


Abbildung 4-13: Lipase im Serum Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.10.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.2.3.3.8 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 4-69: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum – weitere Untersuchungen

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| VX20-445-111  | <p>Die Erhebung der pankreatischen Amylase im Serum als Marker für Entzündungen des Pankreas erfolgte zu jeder Studiervisite und zum Safety-Follow-up.</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 über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite als fester Effekt im Modell und Adjustierung nach Baseline-Wert. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils 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 VX20-445-111 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.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)   | Baseline |             | Woche 24 |             | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |              | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |   |
|--|----------|-------------|----------|-------------|---|--------------|---|---|
|  | N        | MW±SD       | N        | MW±SD       | N   | MW±SD        | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert             |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>   |          |             |          |             |   |              |   |   |
| IVA/TEZ/ELX  | 52       | 72,56±35,19 | 50       | 56,80±22,75 | 50  | -15,76±19,78 | 50  | -15,70±1,66<br>[-19,02; -12,37];<br><0,0001 |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |             |          |             |   |              |   |   |

Die mittlere Konzentration der pankreatischen Amylase im Serum lag zu Baseline bei 72,56 U/L (SD: 35,19) und damit oberhalb der oberen Normgrenze (Normbereich 13–53 U/L). Die mittlere pankreatische Amylase im Serum sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 56,80 U/L (SD: 22,75) ab. Die mittlere absolute Änderung der pankreatischen Amylase im Serum zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 15,76 U/L; auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift diesen Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 15,70 U/L (95%-KI: [-19,02; -12,37]; p<0,0001) auf.

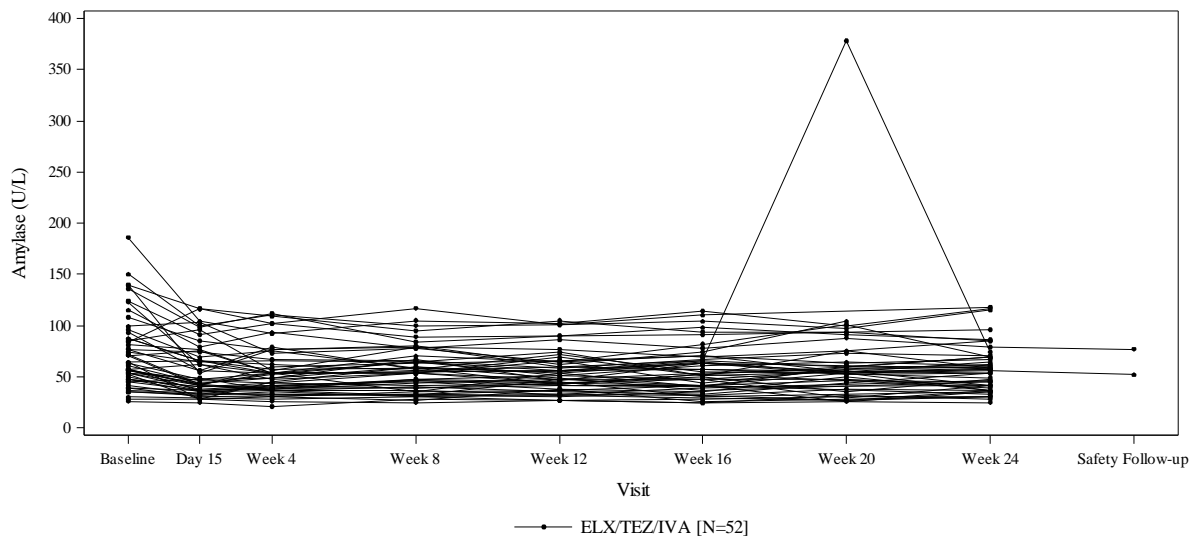


Abbildung 4-14: pankreatische Amylase im Serum Spaghetti-Plot – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.2.3.3.9 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 4-71: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

| Studie       | Operationalisierung  |
|--------------|--|
| VX20-445-111 | <p><b>Pulmonale Exazerbationen</b></p> <p>Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) und das Auftreten von mindestens einem 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><b>Liste A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnahme der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) um <math>\geq 10\%</math> vom höchsten Wert innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Gabe der Studienmedikation, kein Ansprechen auf Salbutamol</li> <li>• Blutsauerstoffsättigung <math>&lt; 90\%</math> in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5\%</math> Abfall gegenüber Baseline</li> <li>• Neues Lobärinfiltrat oder –atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>• Hämoptyse (mehr als Schlieren bei mehr als einem Vorkommen in der letzten Woche)</li> </ul> <p><b>Liste B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)</li> </ul> |



| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>• Gewichtsverlust um <math>\geq 5\%</math> vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>• Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)</li> <li>• Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>• Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt werden folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation</li> <li>• Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation</li> <li>• Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation</li> </ul> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses bis Woche 24. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p> |
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde die pulmonale Exazerbation entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation. Für die Auswertung werden alle Patienten mit Ereignis bis zu Woche 48 der Verlängerungsstudie eingeschlossen.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)   | N  | Anzahl Patienten<br>mit Ereignis,<br>n (%) | Anzahl an<br>Ereignissen | Ereignisrate pro<br>Jahr | Mediane Zeit ohne<br>Ereignis [Wochen] |
|--|----|--|--------------------------|--------------------------|--|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>   |    |  |                          |                          |  |
| <b>Pulmonale Exazerbation</b>  |    |  |                          |                          |  |
| IVA/TEZ/ELX  | 52 | 6 (11,54)                                  | 6                        | 0,23                     | -                                      |
| <b>Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation</b>  |    |  |                          |                          |  |
| IVA/TEZ/ELX  | 52 | 0  | 0                        | 0                        | -                                      |
| <b>Mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation</b>   |    |  |                          |                          |  |
| IVA/TEZ/ELX  | 52 | 0  | 0                        | 0                        | -                                      |
| <p>Pulmonale Exazerbation: neue oder geänderte Antibiotikbehandlung assoziiert mit Anzeichen und Symptomen einer pulmonalen Infektion gemäß dem Studienprotokoll.</p> <p>Der Analysezeitraum umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Beurteilung der Wirksamkeit, die zu der Visite zu Woche 24 oder bis zum früheren Zeitpunkt zwischen Tag 169 und dem Ende der Studienteilnahme erhoben werden kann, wenn der Patient die Visite zu Woche 24 nicht wahrnimmt.</p> <p>Patienten ohne pulmonale Exazerbation im obigen Analysezeitraum wurden zum Ende dieses Zeitraums zensiert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.12, Table 2.2.1.13.1, Table 2.2.1.14.1 und Table 2.2.1.15.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).</p> |    |  |                          |                          |  |

Bei 6 von 52 Patienten (11,54%) trat im Behandlungszeitraum mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) jeweils eine pulmonale Exazerbation auf. Keine dieser pulmonalen Exazerbationen führten zur Hospitalisierung oder zur Notwendigkeit einer i.v. Antibiotikabehandlung.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 48 der Verlängerungsstudie – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112  | N  | Anzahl Patienten<br>mit Ereignis, n (%) | Anzahl an<br>Ereignissen | Ereignisrate pro<br>Jahr<br>[95%-KI] |
|---|----|---|--------------------------|--------------------------------------|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>   |    |   |                          |                                      |
| IVA/TEZ/ELX   | 75 | 27 (36,0)                               | 68                       | 0,56<br>[0,43; 0,70]                 |
| <p>Zum Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).</p> |    |   |                          |                                      |

Von Beginn der Studie VX20-445-111 bis Woche 48 der Verlängerungsstudie über insgesamt 72 Wochen Behandlung trat bei insgesamt 27 von 75 Patienten (36,0%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf.

#### 4.3.2.3.10 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 4-74: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| VX20-445-111  | <p><b>Anzahl der Todesfälle</b></p> <p>Anteil an Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den Tod des Studienteilnehmers verursachte.</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p>   |
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben.</p> <p>Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) für die Studie VX20-445-111 (Teil B) und die Verlängerungsstudie VX20-445-112.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX20-445-111 (Teil B) bzw. für Verlängerungsstudie die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis von Woche 24 bis Woche 48.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set für die Studie VX20-445-111 (Teil B) bzw. auf dem OLE Safety Set für die Verlängerungsstudie VX20-445-112.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie VX20-445-111 (Teil B)   | N  | n (%) |
|--|----|-------|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>   |    |       |
| <b>Anzahl der Todesfälle</b>   |    |       |
| IVA/TEZ/ELX  | 52 | 0     |
| Umfasst Behandlungs-/Studienabbruch aufgrund von Tod und UE, die zum Tod führen.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.3.1.8 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |    |       |

Es sind keine Todesfälle während der Studiendauer aufgetreten.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 für Studie VX20-445-111 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Studie VX20-445-112)

| Studie VX20-445-112   | VX20-445-111 |       | VX20-445-112 |       |
|---|--------------|-------|--------------|-------|
|   | N            | n (%) | N            | n (%) |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>   |              |       |              |       |
| <b>Anzahl der Todesfälle</b>  |              |       |              |       |
| IVA/TEZ/ELX   | 75           | 0     | 70           | 0     |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160). |              |       |              |       |

Auch während der Verlängerungsstudie traten keine Todesfälle auf.

#### 4.3.2.3.3.11 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 4-77: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

| Studie       | Operationalisierung  |
|--------------|--|
| VX20-445-111 | <p><b>Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten</b></p> <p>Es werden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit UE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit SUE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul> <p>Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, das nicht zum Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählt und bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.</p> <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.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 25.0 zusammengefasst.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, das von einem dieser Ereignisse gefolgt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie/Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)</li> </ul> <p>Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 entspricht dem Schweregrad „schwer“, Grad 4 „potenziell lebensbedrohlich“ und bei UE von Grad 5 steht der Tod in (zeitlichem) Zusammenhang mit dessen Auftreten.</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p> |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben, mit der Ausnahme, dass UE, die zum PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählen, nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 25.1 zusammengefasst.</p> <p>Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) für die Studie VX20-445-111 (Teil B) und die Verlängerungsstudie VX20-445-112.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX20-445-111 (Teil B) bzw. für die Verlängerungsstudie die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis von Beginn der Vorgängerstudie bis Woche 48.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set für die Studie VX20-445-111 (Teil B) bzw. auf dem OLE Safety Set für die Verlängerungsstudie VX20-445-112.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| <b>Studie VX20-445-111<br/>(Teil B)</b>  | <b>N</b> | <b>n (%)</b> |
|--|----------|--------------|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>   |          |              |
| <b>Anzahl der Patienten mit UE</b>   |          |              |
| IVA/TEZ/ELX  | 52       | 51 (98,08)   |
| <b>Anzahl der Patienten mit SUE</b>  |          |              |
| IVA/TEZ/ELX  | 52       | 1 (1,92)     |
| <b>Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad <math>\geq 3</math>)</b>   |          |              |
| IVA/TEZ/ELX  | 52       | 0            |
| <b>Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten</b>  |          |              |
| IVA/TEZ/ELX  | 52       | 1 (1,92)     |
| UE exklusive des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose.<br>MedDRA Version 25.0.<br>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.3.1.1, Table 2.3.1.2, Table 2.3.1.3 und Table 2.3.1.4 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |              |

Nahezu alle Patienten (51 von 52 Patienten; 98,08%) wiesen mindestens ein UE auf. Keine Patienten wiesen schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) auf. Ein Patient hatte mehrere SUE (anale Inkontinenz, Harninkontinenz, anomales Verhalten); derselbe Patient brach die Therapie ab. Der zuständige Prüfarzt bewertete die Verhaltensänderungen des dreijährigen Patienten als nicht außergewöhnlich für diese Altersklasse, aber erwog einen potenziellen Zusammenhang zur Studienbehandlung.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 für Studie VX20-445-111 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Woche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112  | VX20-445-111 (Teil B) |           | VX20-445-112 |           |
|---|-----------------------|-----------|--------------|-----------|
|   | N                     | n (%)     | N            | n (%)     |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>   |                       |           |              |           |
| <b>Anzahl der Patienten mit UE</b>  |                       |           |              |           |
| IVA/TEZ/ELX   | 75                    | 74 (98,7) | 70           | 69 (98,6) |
| <b>Anzahl der Patienten mit SUE</b>   |                       |           |              |           |
| IVA/TEZ/ELX   | 75                    | 2 (2,7)   | 70           | 13 (18,6) |
| <b>Anzahl der Patienten mit schweren UE</b>   |                       |           |              |           |
| IVA/TEZ/ELX   | 75                    | 0         | 70           | 5 (7,1)   |
| <b>Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten</b>   |                       |           |              |           |
| IVA/TEZ/ELX   | 75                    | 1 (1,3)   | 70           | 2 (2,9)   |
| Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112). |                       |           |              |           |
| MedDRA Version 25.0 (Studie VX20-445-111) bzw. Version 25.1 (Studie VX20-445-112).  |                       |           |              |           |
| Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.   |                       |           |              |           |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.   |                       |           |              |           |
| Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160).  |                       |           |              |           |

Nahezu alle Patienten wiesen bis zu Woche 48 der Verlängerungsstudie mindestens ein UE auf (69 von 70, 98,6%). Im Verlauf der Verlängerungsstudie wurden bei 5 Patienten schwere UE und bei 13 Patienten SUE beobachtet. Von diesen Patienten mit SUE hatten 7 Patienten ein Ereignis des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose, was als erkrankungsbezogen eingestuft wird.

#### 4.3.2.3.3.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen 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 4-80: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| VX20-445-111  | <p><b>Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT</b></p> <p>Anzahl der Patienten mit häufigen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC und PT,</li> <li>• SUE nach SOC und PT,</li> <li>• schweren UE (Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT</li> </ul> <p>bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode).</p> <p>Die Anzahl der UE pro SOC und PT werden berichtet für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• SUE, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, ODER SUE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind.</li> <li>• schwere UE vom Grad <math>\geq 3</math>, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, ODER schwere UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach SOC und PT getrennt nach maximalem Schweregrad sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p> |
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurden die UE entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben.</p> <p>Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) für die Studie VX20-445-111 (Teil B) und die Verlängerungsstudie VX20-445-112.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX20-445-111 (Teil B) bzw. während der Verlängerungsstudie bis Woche 48. Für die UE jeglichen Schweregrads werden die PT dargestellt, die bei mindestens 15% der Patienten in einer der Studien beobachtet wurden.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set für die Studie VX20-445-111 (Teil B) bzw. auf dem OLE Safety Set für die Verlängerungsstudie VX20-445-112.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| <b>Studie VX20-445-111 (Teil B)</b>                                 | <b>N</b> | <b>n (%)</b> |
|---|----------|--------------|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b>                            |          |              |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |          |              |
| Gesamte SOC   | 52       | 37 (71,15)   |
| Husten  | 52       | 31 (59,62)   |
| Rhinorrhoe  | 52       | 15 (28,85)   |
| Nasenverstopfung  | 52       | 10 (19,23)   |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      |          |              |
| Gesamte SOC   | 52       | 28 (53,85)   |
| COVID-19  | 52       | 11 (21,15)   |
| Infektion der oberen Atemwege                                       | 52       | 7 (13,46)    |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |          |              |
| Gesamte SOC   | 52       | 26 (50,00)   |
| Erbrechen   | 52       | 14 (26,92)   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |          |              |
| Gesamte SOC   | 52       | 20 (38,46)   |
| Fieber  | 52       | 17 (32,69)   |
| <b>Untersuchungen</b>   |          |              |
| Gesamte SOC   | 52       | 18 (34,62)   |
| Alanin-Aminotransferase erhöht                                      | 52       | 7 (13,46)    |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>               |          |              |
| Gesamte SOC   | 52       | 16 (30,77)   |
| Ausschlag   | 52       | 9 (17,31)    |

| Studie VX20-445-111 (Teil B)  | N  | n (%)      |
|---|----|------------|
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  |    |            |
| Gesamte SOC   | 52 | 10 (19,23) |
| Appetit vermindert  | 52 | 8 (15,38)  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>   |    |            |
| Gesamte SOC   | 52 | 9 (17,31)  |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>   |    |            |
| Gesamte SOC   | 52 | 8 (15,38)  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>  |    |            |
| Gesamte SOC   | 52 | 8 (15,38)  |
| MedDRA Version 25.0.<br>UE exklusive des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose<br>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal mit dem maximalen Schweregrad in dieser Kategorie gezählt.<br>SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden ODER 2) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.3.1.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |    |            |

Am häufigsten traten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Es wiesen 71,15% der Patienten mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf, wobei die häufigsten PT Husten (59,62%), Rhinorrhoe (28,85%) und Nasenverstopfung (19,23%) waren.

Auch Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten häufig auf. Es wiesen 53,85% der Patienten mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf, wobei die häufigsten PT Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease-2019, COVID-19) (21,15%) und eine Infektion der oberen Atemwege (13,46%) waren.

Die Hälfte der Patienten (26 von 52 Patienten; 50,00%) hatten mindestens ein Ereignis in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wobei der häufigste PT Erbrechen (26,92%) war.

Weitere häufige UE traten in den folgenden SOC auf: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (38,46%), Untersuchungen (34,62%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (30,77%), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (19,23%), Erkrankungen des Nervensystems (17,31%), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (15,38%) und Psychiatrische Erkrankungen (15,38%).

Es traten keine SUE oder schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllen. Daher entfällt die tabellarische Darstellung.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24 für Studie VX20-445-111 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Woche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112  | VX20-445-111 (Teil B) |           | VX20-445-112 |           |
|---|-----------------------|-----------|--------------|-----------|
|   | N                     | n (%)     | N            | n (%)     |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>   |                       |           |              |           |
| Husten  | 75                    | 46 (61,3) | 70           | 55 (78,6) |
| Pyrexie   | 75                    | 26 (34,7) | 70           | 37 (52,9) |
| Rhinorrhoe  | 75                    | 25 (33,3) | 70           | 28 (40,0) |
| Erbrechen   | 75                    | 21 (28,0) | 70           | 25 (35,7) |
| Nasenverstopfung  | 75                    | 13 (17,3) | 70           | 22 (31,4) |
| Infektion der oberen Atemwege   | 75                    | 11 (14,7) | 70           | 17 (24,3) |
| Husten mit Auswurf  | 75                    | 3 (4,0)   | 70           | 16 (22,9) |
| Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose  | 75                    | 8 (10,7)  | 70           | 14 (20,0) |
| COVID-19  | 75                    | 14 (18,7) | 70           | 9 (12,9)  |
| Ausschlag   | 75                    | 12 (16,0) | 70           | 5 (7,1)   |
| Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).<br>MedDRA Version 25.0 (Studie VX20-445-111) bzw. Version 25.1 (Studie VX20-445-112).<br>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160). |                       |           |              |           |

In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wiesen 78,6% der Patienten bis Woche 48 Husten auf, 22,9% Husten mit Auswurf. Weitere häufige UE bis Woche 48 waren Pyrexie (59,2% der Patienten), Rhinorrhoe (40,0%), Erbrechen (35,7%), Nasenverstopfung (31,4%), eine Infektion der oberen Atemwege (24,3%), eine infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (20,0%), COVID-19 (12,9%) und Ausschlag (7,1%).

#### 4.3.2.3.3.13 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 4-83: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

| Studie       | Operationalisierung  |
|--------------|--|
| VX20-445-111 | <p><b>Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse</b></p> <p>Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte Transaminasewerte,</li> <li>• Hautausschlag,</li> <li>• infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose,</li> </ul> <p>das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.</p> <p>Die UE von besonderem Interesse wurden durch folgende PT (gemäß MedDRA Version 25.0) kodiert:</p> <p><u>Erhöhte Transaminasewerte</u></p> <p>Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Hypertransaminasaemia, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased</p> <p><u>Hautausschlag</u></p> <p>Acute generalised exanthematous pustulosis, Anal rash, Cutaneous vasculitis, Dermatitis, Dermatitis allergic, Dermatitis atopic, Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Drug eruption, Drug hypersensitivity, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Epidermal necrosis, Epidermolysis, Erythema multiforme, Erythrodermic atopic dermatitis, Exfoliative rash, Fixed eruption, Generalised bullous fixed drug eruption, Immune-mediated dermatitis, Mucocutaneous rash, Mucocutaneous toxicity, Nodular rash, Oculomucocutaneous syndrome, Penile rash, Perioral dermatitis, Periorbital dermatitis, Rash, Rash erythematous, Rash follicular, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash morbilliform, Rash papular, Rash papulosquamous, Rash pruritic, Rash pustular, Rash rubelliform, Rash scarlatiniform, Rash vesicular, SJS-TEN overlap, Scrotal dermatitis, Severe cutaneous adverse reaction, Skin exfoliation, Skin necrosis, Skin toxicity, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, Type IV hypersensitivity reaction, Urticaria, Urticaria papular, Urticaria vesiculosa, Urticaria dermatitis, Urticarial vasculitis, Vasculitic rash</p> <p><u>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</u></p> <p>Infective pulmonary exacerbation of CF</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil für UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads, schwerwiegende UE von besonderem Interesse und schwere UE von besonderem Interesse (Grad <math>\geq 3</math>). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p> |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| VX20-445-112  | <p>In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wurden UE entsprechend der Hauptstudie VX20-445-111 (Teil B) erhoben. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) für die Studie VX20-445-111 (Teil B) und die Verlängerungsstudie VX20-445-112.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX20-445-111 (Teil B) bzw. während der Verlängerungsstudie bis Woche 48. Der PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wird in in Abschnitt 4.3.2.3.3.12 dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set für die Studie VX20-445-111 (Teil B) bzw. auf dem OLE Safety Set für die Verlängerungsstudie VX20-445-112.</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 einarmigen Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 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.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie VX20-445-111 (Teil B)             | N  | n (%)      |
|--|----|------------|
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation</b> |    |            |
| <b>Erhöhte Transaminasewerte</b>         |    |            |
| IVA/TEZ/ELX                              | 52 | 7 (13,46)  |
| <b>Hautausschlag</b>                     |    |            |
| IVA/TEZ/ELX                              | 52 | 11 (21,15) |

| Studie VX20-445-111<br>(Teil B)  | N  | n (%)    |
|--|----|----------|
| <b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</b>  |    |          |
| IVA/TEZ/ELX  | 52 | 5 (9,62) |
| MedDRA Version 25.0.<br>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.3.1.5, Table 2.3.1.6 und Table 2.3.1.7 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |    |          |

Erhöhte Transaminasewerte wiesen 7 von 52 Patienten (13,46%) auf. Einen Hautausschlag wiesen 11 Patienten (21,15%) auf. Eine infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wiesen 5 Patienten (9,62%) auf. Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend oder schwer.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24 für Studie VX20-445-111 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX20-445-111 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX20-445-112)

| VX20-445-112   | VX20-445-111 (Teil B) |           | VX20-445-112 |          |
|--|-----------------------|-----------|--------------|----------|
|  | N                     | n (%)     | N            | n (%)    |
| <b>Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation</b>  |                       |           |              |          |
| <b>Erhöhte Transaminasewerte</b>   |                       |           |              |          |
| IVA/TEZ/ELX  | 75                    | 8 (10,7)  | 70           | 7 (10,0) |
| <b>Hautausschlag</b>   |                       |           |              |          |
| IVA/TEZ/ELX  | 75                    | 15 (20,0) | 70           | 8 (11,4) |
| Zeitpunkt Woche 48 der Verlängerungsstudie wurden die Patienten für 72 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX20-445-111 [Teil B] und 48 Wochen in der Studie VX20-445-112).<br>MedDRA Version 25.0 (Studie VX20-445-111) bzw. Version 25.1 (Studie VX20-445-112).<br>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.<br>Der PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.12 dargestellt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48 (160). |                       |           |              |          |

In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 wiesen 7 von 70 Patienten (10,0%) erhöhte Transaminasewerte auf. Ein Hautausschlag trat bei 8 von 70 Patienten (11,4%) auf. Der Schweregrad aller UE von besonderem Interesse wurde als mild oder moderat eingestuft. Ein Patient brach die Therapie aufgrund erhöhter Transaminasewerte ab.

#### 4.3.2.3.3.14 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.

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Studie VX20-445-111 (Teil B) durchgeführt:

- Körpergewicht zu Baseline ( $\geq 10$  kg bis  $< 14$  kg,  $\geq 14$  kg)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien)
- LCI<sub>2,5</sub> zu Baseline ( $< 8$ ,  $\geq 8$ )

Die Subgruppenanalysen wurden nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt. Die Wahl der Trennpunkte für quantitative Merkmale wurde in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls für den jeweiligen Subgruppenfaktor ein statistisch signifikanter Effekt ( $p < 0,05$ ) vorlag. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Berechnung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (Version 7.0) (151).

Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

| Endpunkt Studie   | Körpergewicht zu Baseline | Geografische Region | LCI <sub>2,5</sub> zu Baseline |
|---|---------------------------|---------------------|--------------------------------|
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub></b>                   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration</b>        |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter</b>                  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1</b>                  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin</b>                |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum</b> |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum</b>                     |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |



| Endpunkt Studie   | Körpergewicht zu Baseline | Geografische Region | LCl <sub>2,5</sub> zu Baseline |
|---|---------------------------|---------------------|--------------------------------|
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Morbidität: pulmonale Exazerbationen</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Mortalität: Anzahl der Todesfälle</b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten</b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT<sup>a</sup></b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | ○                         | ○                   | ○                              |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.<br/> n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.<br/> a: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT werden nur durchgeführt und in der folgenden p-Wert-Tabelle dargestellt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) Die entsprechende Analyse wurde für die Gesamtpopulation durchgeführt, 2) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 3) mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor).<br/> Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                           |                     |                                |

Tabelle 4-87: p-Werte der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

| Endpunkt Studie  | Körpergewicht zu Baseline | Geografische Region | LCl <sub>2,5</sub> zu Baseline |
|--|---------------------------|---------------------|--------------------------------|
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des LCl<sub>2,5</sub></b>            |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,6634              | 0,2910                         |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration</b> |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,5807              | 0,0907                         |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des BMI</b>                          |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,2326              | 0,6220                         |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score</b>                  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,2297              | 0,5798                         |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score</b>        |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,6096              | <b>0,0360</b>                  |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score</b>          |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,7247              | 0,3247                         |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1</b>           |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,8642              | 0,1021                         |

| Endpunkt Studie  | Körpergewicht zu Baseline | Geografische Region | LCI <sub>2,5</sub> zu Baseline |
|--|---------------------------|---------------------|--------------------------------|
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,8177              | 0,2782                         |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum</b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,8248              | 0,8876                         |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum</b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,4087              | 0,4591                         |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum</b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,1823              | 0,8082                         |
| <b>Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | -                   | -                              |
| <b>Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation</b>                      |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | -                   | -                              |
| <b>Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation</b> |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | -                   | -                              |
| <b>Mortalität: Anzahl der Todesfälle</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | -                   | -                              |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,4436              | NA                             |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE</b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | -                   | -                              |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)</b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | -                   | -                              |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten</b>                                  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | -                   | -                              |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT</b>  |                           |                     |                                |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,7414              | >0,9999                        |
| <b>PT Husten</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,6928              | 0,2714                         |
| <b>PT Rhinorrhoe</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | 0,1148              | -                              |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)  | -                         | <b>0,0059</b>       | 0,7242                         |

| Endpunkt Studie   | Körpergewicht zu Baseline | Geografische Region | LCI <sub>2,5</sub> zu Baseline |
|---|---------------------------|---------------------|--------------------------------|
| <b><i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | 0,3876              | 0,7298                         |
| <b><i>PT Erbrechen</i></b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | <b>0,0431</b>       | -                              |
| <b><i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | 0,0502              | -                              |
| <b><i>PT Fieber</i></b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | <b>0,0487</b>       | -                              |
| <b><i>SOC Untersuchungen</i></b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | 0,3398              | -                              |
| <b><i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | <b>0,0095</b>       | -                              |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse</b>   |                           |                     |                                |
| <b><i>Erhöhte Transaminasewerte</i></b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | -                   | -                              |
| <b><i>Hautausschlag</i></b>   |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | -                   | -                              |
| <b><i>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</i></b>  |                           |                     |                                |
| VX20-445-111 (Teil B)   | -                         | -                   | -                              |
| <p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>Bei den Subgruppenanalysen der absoluten Veränderung stammen die p-Werte aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-Wert als Kovariable.</p> <p>Bei den Subgruppenanalysen zur Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation stammen die p-Werte aus einem negativ-binomial-Regressionsmodell mit der Anzahl an Ergebnissen als abhängige Variable, dem Subgruppenfaktor als festen Effekt und log(PEX-Analysezeitraum/336) als Offset-Parameter. Der PEX-Analysezeitraum umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Beurteilung der Wirksamkeit, die zur Visite zu Woche 24 oder bis zum früheren Zeitpunkt zwischen Tag 169 und dem Ende der Studienteilnahme erhoben werden kann, wenn der Patient die Visite zu Woche 24 nicht wahrnimmt.</p> <p>Bei den Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Sicherheit/Veträglichkeit basieren die p-Werte auf einem Chi-Quadrat-Test. Wenn die Gesamtrate oder eine Rate auf SOC/PT-Ebene 100% beträgt, wird „NA“ angegeben, da die Chi-Quadrat-Statistik in diesem Fall undefiniert ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.1.1, Table 2.2.2.2.1, Table 2.2.2.3.1, Table 2.2.2.4.1, Table 2.2.2.5.1, Table 2.2.2.6.1, Table 2.2.2.7.1, Table 2.2.2.8.1, Table 2.2.2.9.1, Table 2.2.2.10.1, Table 2.2.2.11.1, Table 2.2.2.12.1, Table 2.2.2.13.1, Table 2.2.2.14.1, Table 2.2.2.15.1, Table 2.3.2.1.1, Table 2.3.2.2.1, Table 2.3.2.3.1, Table 2.3.2.4.1, Table 2.3.2.5.1, Table 2.3.2.6.1, Table 2.3.2.7.1 und Table 2.3.2.8.1 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7).</p> |                           |                     |                                |

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie<br>VX20-445-111<br>(Teil B)<br>Endpunkt<br>Subgruppen-<br>faktor   | Baseline |            | Woche 24 |            | Mittlere<br>Änderung<br>zwischen Baseline<br>und Woche 24 |            | Mittlere Änderung<br>über 24 Wochen<br>(MMRM) |  |
|---|----------|------------|----------|------------|---|------------|---|--|
|   | N        | MW±SD      | N        | MW±SD      | N   | MW±SD      | N   | LS MW±SE<br>[95%-KI];<br>p-Wert        |
| <b>Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score</b>   |          |            |          |            |   |            |   |  |
| <i>LCI<sub>2,5</sub> zu Baseline (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0360)</i>   |          |            |          |            |   |            |   |  |
| <8  | 17       | 0,36±0,81  | 17       | 0,25±0,79  | 17  | -0,12±0,25 | 17  | -0,12±0,06<br>[-0,25; 0,01];<br>0,0781 |
| ≥8  | 17       | -0,21±0,93 | 17       | -0,14±1,02 | 17  | 0,07±0,24  | 17  | 0,09±0,06<br>[-0,03; 0,21];<br>0,1252  |
| Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.<br>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.2.2.5.1 und Table 2.2.2.5.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |            |          |            |   |            |   |  |

Für den Endpunkt absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe LCI<sub>2,5</sub> zu Baseline. Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 lag bei Patienten mit LCI<sub>2,5</sub> <8 zu Baseline bei einer Abnahme um 0,12 und bei Patienten mit LCI<sub>2,5</sub> ≥8 zu Baseline bei einer Zunahme um 0,09. Diese Änderung ist in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX20-445-111 [Teil B])

| Studie VX20-445-111 (Teil B)<br>Endpunkt<br>Subgruppenfaktor        | N  | n (%)      |
|---|----|------------|
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                  |    |            |
| <i>Geografische Region (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0059)</i> |    |            |
| Nordamerika   | 33 | 13 (39,39) |
| Europa und Australien   | 19 | 15 (78,95) |

| <b>Studie VX20-445-111 (Teil B)</b><br><b>Endpunkt</b><br><b>Subgruppenfaktor</b>   | <b>N</b> | <b>n (%)</b> |
|---|----------|--------------|
| <b>PT Erbrechen</b>   |          |              |
| <i>Geografische Region (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0431)</i>   |          |              |
| Nordamerika   | 33       | 12 (36,36)   |
| Europa und Australien   | 19       | 2 (10,53)    |
| <b>PT Fieber</b>  |          |              |
| <i>Geografische Region (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0487)</i>   |          |              |
| Nordamerika   | 33       | 14 (42,42)   |
| Europa und Australien   | 19       | 3 (15,79)    |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>   |          |              |
| <i>Geografische Region (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0095)</i>   |          |              |
| Nordamerika   | 33       | 6 (18,18)    |
| Europa und Australien   | 19       | 10 (52,63)   |
| MedDRA Version 25.0.<br>UE exklusive des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose<br>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal mit dem maximalen Schweregrad in dieser Kategorie gezählt.<br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Table 2.3.2.1.1 und Table 2.3.2.1.2 Zusatzanalysen Studie VX20-445-111 (7). |          |              |

Es ergaben sich statistisch signifikante Subgruppeneffekte für die Subgruppe geografische Region bei mehreren Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit. In Europa und Australien trat bei 78,95% der Patienten ein UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf; dieser Anteil war mit 39,39% in Nordamerika niedriger. UE des PT Erbrechen traten in Nordamerika etwas häufiger auf als in Europa und Australien (36,36% vs. 10,53%). Bei 42,42% der nordamerikanischen Patienten trat ein UE des PT Fieber auf; dieser Anteil war bei den europäischen und australischen Patienten niedriger (15,79%). Bei 18,18% der nordamerikanischen Patienten trat ein UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf; dieser Anteil war bei den europäischen und australischen Patienten höher (52,63%).

#### 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 4-90: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

| Studie  | Registereinträge   | Publikationen | Studienunterlagen und Analysen                    |
|---|--|---------------|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>          |  |               |   |
| VX20-445-111  | NCT04537793: (152, 153)<br>EudraCT_2020-002251-38: (154) | ja (158)      | Studienbericht: (80)<br>Zusatzanalysen: (7)       |
| VX20-445-112  | NCT05153317: (155, 156)<br>EudraCT_2020-002239-31: (157) | nein          | Studienprotokoll: (159)<br>Interimsanalyse: (160) |
| 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 der einarmigen Studie VX20-445-111 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung in der betrachteten Altersgruppe war. Die Studie besitzt auf Studienebene aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohes Verzerrungspotenzial.

Die Studie VX20-445-111 wird dennoch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da im Anwendungsgebiet keine RCT vorliegt und es sich bei der Studie VX20-445-111 um die bestverfügbare und zulassungsbegründende Evidenz handelt.

Ergänzt werden die Nachweise der Studie VX20-445-111 durch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-445-112. Als unterstützende Evidenz liefert diese Studie wichtige Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und trägt somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Zusätzlich werden die Studien der älteren Populationen betrachtet, welche auch von der EMA zur Bewertung herangezogen wurden. Für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet liegen

dieselben Mutationen im CFTR-Gen vor (heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation) wie in den zwei früher bewerteten Anwendungsgebieten für Patienten ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren, womit ein Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung erfüllt ist.

Der Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete für Patienten ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren wurde jeweils anhand von RCT (VX17-445-102 bzw. VX19-445-116) von hoher Qualität belegt, welche den direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) mit der zVT BSC ermöglichen. Für Patienten von 6 bis 11 Jahren lagen darüber hinaus die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 vor (3, 4, 19).

Tabelle 4-91 bietet einen Überblick der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien.

Tabelle 4-91: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien

| Studie  | Studiendesign  | Population   | Intervention     | Studiendauer |
|---|--|--|------------------|--------------|
| VX17-445-102  | Doppelblinde, parallele RCT Zulassungsstudie                           | Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation                               | IVA/TEZ/ELX, BSC | 24 Wochen    |
| VX19-445-116  | Doppelblinde, parallele RCT  | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation                        | IVA/TEZ/ELX, BSC | 24 Wochen    |
| VX18-445-106  | Einarmige, offene Phase-III-Studie Zulassungsstudie                    | Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation | IVA/TEZ/ELX      | 24 Wochen    |
| VX20-445-111  | Einarmige, offene Phase-III-Studie Zulassungsstudie                    | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation  | IVA/TEZ/ELX      | 24 Wochen    |
| VX20-445-112  | Einarmige, offene Phase-III-Verlängerungsstudie zu Studie VX20-445-111 | Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation  | IVA/TEZ/ELX      | 96 Wochen    |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |                  |              |

### Validität der herangezogenen Endpunkte

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

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen werden, sind patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2 der vorliegenden Nutzenbewertung bzw. in den Modulen der Nutzenbewertungen für die Älteren (5, 6)).

### **Evidenzstufe**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf der oben genannten einarmigen Zulassungsstudie VX20-445-111, deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 sowie der Übertragbarkeit der Ergebnisse von RCT und einer einarmigen Zulassungsstudie mit Patienten im Indikationsgebiet ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren.

Die Studien VX20-445-111, VX20-445-112 und VX18-445-106 weisen mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad auf (Evidenzstufe IV).

Mit den RCT VX17-445-102 und VX19-445-116 liegen Studien mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib).

#### **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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Basis der einarmigen Studie VX20-445-111 sowie deren ergänzend herangezogenen Verlängerungsstudie VX20-445-112. In diesen Studien sind (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, eingeschlossen. Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren mit F508del/MF-Mutation (Studie VX17-445-102 für Patienten ab 12 Jahren, Studie VX19-445-116 und VX18-445-106 für Patienten von 6 bis 11 Jahren) (5, 6) auf die hier relevante Population der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen.

### Zusammenführung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Studien anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet. Eine kurze Ergebnisübersicht der Studie VX20-445-111 ist in Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-92: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111

| Endpunkt  | Effekt<br>(Studie VX20-445-111, N=52)                                   |   |
|---|---|---|
| <b>Morbidität</b>                                     |   |   |
| Absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub>           | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -0,92±0,12<br>[-1,16; -0,67];<br><0,0001    |
| Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -52,68±2,13<br>[-56,97; -48,39];<br><0,0001 |

| Endpunkt   | Effekt<br>(Studie VX20-445-111, N=52)                                   |   |
|--|---|---|
| Absolute Veränderung der Wachstumsparameter                  |   |   |
| Absolute Veränderung des BMI                                 | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | 0,10±0,58<br>[-0,06; 0,26];<br>0,2347           |
| Absolute Veränderung des BMI z-Score                         | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | 0,14±0,06<br>[0,02; 0,26];<br>0,0243            |
| Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score               | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | 0,05±0,04<br>[-0,04; 0,13];<br>0,2729           |
| Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score                 | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -0,07±0,03<br>[-0,13; -0,01];<br>0,0187         |
| Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1                  | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | 25,95±10,69<br>[3,98; 47,92];<br>0,0224         |
| Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin                | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -96,24±50,47<br>[-198,87; 6,40];<br>0,0652      |
| Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -135,48±13,03<br>[-161,65; -109,30];<br><0,0001 |
| Absolute Veränderung der Lipase im Serum                     | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -21,41±2,21<br>[-25,85; -16,97];<br><0,0001     |
| Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum     | Mittlere Änderung<br>(24 Wochen; MMRM;<br>LS MW±SE [95%-KI];<br>p-Wert) | -15,70±1,66<br>[-19,02; -12,37];<br><0,0001     |

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Effekt<br/>(Studie VX20-445-111, N=52)</b> |               |
|---|---|---------------|
| <b>Pulmonale Exazerbationen</b>   |   |               |
| Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation   | n/N (%)                                       | 6/52 (11,54)  |
| Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation                      | n/N (%)                                       | 0/52 (0)      |
| Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation | n/N (%)                                       | 0/52 (0)      |
| <b>Mortalität</b>   |   |               |
| Anzahl der Todesfälle   | n/N (%)                                       | 0/52 (0)      |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>   |   |               |
| Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen  | n/N (%)                                       | 51/52 (98,08) |
| Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen  | n/N (%)                                       | 1/52 (1,92)   |
| Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad ≥3)   | n/N (%)                                       | 0/52 (0)      |
| Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten                           | n/N (%)                                       | 1/52 (1,92)   |
| <b>Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT</b>                            |   |               |
| <b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  |   |               |
| Gesamte SOC   | n/N (%)                                       | 37/52 (71,15) |
| PT: Husten  | n/N (%)                                       | 31/52 (59,62) |
| PT: Rhinorrhoe  | n/N (%)                                       | 15/52 (28,85) |
| PT: Nasenverstopfung  | n/N (%)                                       | 10/52 (19,23) |
| <b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   |   |               |
| Gesamte SOC   | n/N (%)                                       | 28/52 (53,85) |
| PT: COVID-19  | n/N (%)                                       | 11/52 (21,15) |
| PT: Infektion der oberen Atemwege   | n/N (%)                                       | 7/52 (13,46)  |
| <b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>   |   |               |
| Gesamte SOC   | n/N (%)                                       | 26/52 (50,00) |
| PT: Erbrechen   | n/N (%)                                       | 14/52 (26,92) |

| Endpunkt   | Effekt<br>(Studie VX20-445-111, N=52)                             |               |
|--|---|---------------|
|  | SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 20/52 (38,46) |
| PT: Fieber   | n/N (%)   | 17/52 (32,69) |
| SOC: Untersuchungen  |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 18/52 (34,62) |
| PT: Alanin-Aminotransferase erhöht   | n/N (%)   | 7/52 (13,46)  |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 16/52 (30,77) |
| PT: Ausschlag  | n/N (%)   | 9/52 (17,31)  |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 10/52 (19,23) |
| PT: Appetit vermindert   | n/N (%)   | 8/52 (15,38)  |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems  |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 9/52 (17,31)  |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen  |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 8/52 (15,38)  |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen   |   |               |
| Gesamte SOC  | n/N (%)   | 8/52 (15,38)  |
| Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse  |   |               |
| Erhöhte Transaminasewerte  | n/N (%)   | 7/52 (13,46)  |
| Hautausschlag  | n/N (%)   | 11/52 (21,15) |
| Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose   | n/N (%)   | 5/52 (9,62)   |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: Zusatzanalysen der Studie VX20-445-111 (7). |   |               |

### **Morbidität**

#### *Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> (als Messung der Lungenfunktion)*

Der LCI ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Der LCI hat bei jungen Patienten eine wesentlich höhere Sensitivität als die Spirometrie und korreliert gut mit den

bereits vorliegenden strukturellen Lungenschäden (8-10). So kann bereits in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. inwieweit Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Hieraus eröffnet sich die Möglichkeit einer früheren Intervention, welche einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegenwirken kann, womit ihr weiterer Abfall verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden kann. Dies erkennt der G-BA in früheren Bewertungen von CFTR-Modulatoren an und hat den Parameter  $LCI_{2,5}$  zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (4, 11, 12). In der klinischen Praxis ist der  $LCI_{2,5}$  ein für die Erfassung von frühen Veränderungen der CF etablierter Diagnosewert. In der Studie VX20-445-111 betrug die mittlere absolute Veränderung des  $LCI_{2,5}$  über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse -0,92 ([95%-KI]: [-1,16; -0,67];  $p < 0,0001$ ). Für die Patienten sinken somit die mittleren Werte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) statistisch signifikant um 0,92 Lungenvolumina, die umgewälzt werden müssen, um das Markergas auf 2,5% (ein Vierzigstel) seiner Ausgangskonzentration zu senken ( $p < 0,0001$ ). Der mittlere  $LCI_{2,5}$ -Wert lag damit nach 24 Wochen unter der Obergrenze des Normalbereichs des LCI ( $< 8,0$  Lungenumsätzen). Dies entspricht einer patientenrelevanten Verbesserung der Ventilationshomogenität und somit der Lungenfunktion. In der Verlängerungsstudie der Studie VX20-445-111 (Studie VX20-445-112) hielt dieser Effekt bei den Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation über weitere 48 Wochen an (-0,97 ([95%-KI]: [-1,29; -0,65])). Dieses Ergebnis bedeutet gleichzeitig, dass es für die Patienten über 72 Wochen also ca. 1,5 Jahre hinweg keine Progression der Lungenveränderung gab, welche bei einer ausschließlich symptomatischen Therapie zu erwarten ist.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten ab 6 Jahren unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber der zVT BSC beobachtet (Differenz der absoluten Veränderung des  $LCI_{2,5}$  anhand MMRM-Analyse für Studie VX18-445-116: -2,26; [95%-KI]: [-2,71; -1,81];  $p < 0,0001$ ) (6). Auch konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen als  $FEV_1\%$ ) für Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren beobachtet werden (Differenz der adjustierten mittleren Änderung des  $FEV_1\%$  anhand MMRM-Analyse für Studie VX17-445-102: 14,25; [95%-KI]: [12,73; 15,77],  $p < 0,001$  bzw. für Studie VX19-445-116: 11,01; [95%-KI]: [6,89; 15,12],  $p < 0,0001$ ) (5, 6).

#### *Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration*

Die Schweißchlorid-Konzentration wird zur confirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR-Kanalproteins ab. Die Schweißchlorid-Konzentration ist ein anerkannter, patientenrelevanter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (13) und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patienten assoziiert ist (14). Die EMA hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterungen für den CFTR-Modulator Ivacaftor bei CF-Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchlorid-Konzentration bestätigt und ihn zur Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen (15-17). In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration ein Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von CFTR-Modulatoren gesehen (15-17). Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die

vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten von 2 bis 5 Jahren herangezogen werden und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Auch der G-BA hat die Schweißchlorid-Konzentration bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, da diese die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt (3, 18-26).

Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher, patientenrelevanter Parameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt und zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kausal wirkt. Die starke Assoziation zwischen höherer CFTR-Funktion und Schweißchlorid-Absenkung durch einen CFTR-Modulator konnte auch mit epidemiologischen Daten bestätigt werden (27).

In der Studie VX20-445-111 zeigte die mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Abnahme um 52,68 mmol/L (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: -52,68 mmol/L ([95%-KI]: [-56,97; -48,39];  $p < 0,0001$ )). Mit dieser wesentlichen Senkung der Schweißchlorid-Konzentration erreichen die (Klein-)Kinder nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Werte, die im Mittel unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes für eine pathologische Chlorid-Konzentration liegen (60 mmol/L), obwohl sie zu Baseline mit einer mittleren Schweißchlorid-Konzentration von 100,80 mmol/L (SD: 12,00) deutlich pathologische Werte aufwiesen. Damit sind diese prä-post-Behandlungseffekte auch klinisch relevant (28). Die Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration hielt in der Verlängerungsstudie an (mittlere absolute Veränderung bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: -59,1 mmol/L ([95%-KI]: [-63,3; -54,8])).

Eine deutliche Verbesserung in ähnlicher Größenordnung wie für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren konnte für diesen Parameter im Mittel auch bei Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit derselben Mutation im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC gezeigt werden (Differenz der adjustierten mittleren Änderung Schweißchlorid-Konzentration anhand MMRM-Analyse für Studie VX17-445-102: -41,84 mmol/L; [95%-KI]: [-44,40; -39,28];  $p < 0,001$  bzw. Studie VX19-445-116: -51,18 mmol/L; [95%-KI]: [-55,31; -47,05];  $p < 0,0001$ ) (5, 6).

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

#### *Absolute Veränderung der Wachstumsparameter*

*(BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)*

Der BMI, das Körpergewicht und die Körpergröße stellen bei Patienten mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen

Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Die z-Scores des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße können bei (Klein-)Kindern herangezogen werden, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen. Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, daher sollte das Ziel eine Stabilisierung oder Verbesserung sein.

In der Studie VX20-445-111 zeigten sich zu Baseline die Wachstumsparameter der (Klein-)Kinder normal und blieben über die Behandlungsphase erhalten. Die mittlere absolute Änderung des BMI zu Woche 24 betrug 0,10 kg/m<sup>2</sup> ([95%-KI]: [-0,06; 0,26]; p=0,2347). Unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung blieb dieser Wert erhalten: Beim z-Score des BMI zeigte sich eine signifikante mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse von 0,14 ([95%-KI]: [0,02; 0,26]; p=0,0243). Die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score betrug zwischen Baseline und Woche 24 anhand der MMRM-Analyse 0,05 ([95%-KI]: [-0,04; 0,13]; p=0,2729). Die mittlere absolute Änderung des Körpergröße z-Score betrug zu Woche 24 -0,07 ([95%-KI]: [-0,13; -0,01]; p=0,0187). In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 konnte über weitere 48 Wochen der Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Wachstumsstatus beobachtet werden.

In der Gesamtschau zeigen die zuvor beschriebenen Studiendaten eine Stabilisierung der Wachstumsparameter, was insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie spricht. Daraus lässt sich schließen, dass bei früher Intervention eine Stabilisierung in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden kann, 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 (29, 30).

Auch bei Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit gleicher Mutation konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber der zVT BSC hinsichtlich der Wachstumsparameter eine Stabilisierung bzw. Verbesserung erzielt werden (Studie VX17-445-102, Differenz der adjustierten mittleren Änderung BMI anhand MMRM-Analyse: 1,04 kg/m<sup>2</sup>; [95%-KI]: [0,85; 1,23]; p<0,001; mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score anhand der MMRM-Analyse: 0,30; [95%-KI]: [0,17; 0,43]; p<0,001 bzw. Studie VX19-445-116, Differenz der adjustierten mittleren Änderung BMI anhand MMRM-Analyse: 0,66 kg/m<sup>2</sup>; [95%-KI]: [0,37; 0,95]; p<0,0001; mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score anhand der MMRM-Analyse: 0,28; [95%-KI]: [0,14; 0,41]; p<0,0001; mittlere absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score anhand der MMRM-Analyse: 0,23; [95%-KI]: [0,14; 0,32]; p<0,0001; mittlere absolute Veränderung des Körpergröße z-Score anhand der MMRM-Analyse: 0,05; [95%-KI]: [-0,01; 0,10]; p=0,1064) (5, 6, 162, 163).

#### *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 (31). In der Studie VX20-445-111 lag zu Baseline

der mittlere Wert der FE-1 bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren unterhalb des etablierten Schwellenwertes von 200 mg/kg für eine exogene pankreatische Insuffizienz (der mittlere Wert lag bei 22,52 mg/kg). Damit wies zu Baseline ein Großteil der Patienten sogar eine schwere Pankreasinsuffizienz (<50 mg/kg) auf. Nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg die FE-1 im Mittel auf 47,61 mg/kg, was einer Verbesserung entspricht (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: 25,95 mg/kg (95%-KI: [3,98; 47,92]; p=0,0224)). In der Verlängerungsstudie VX20-445-112 konnte bis Woche 48 eine weitere Zunahme der FE-1 beobachtet werden, sodass der Großteil der Patienten nun oberhalb des Schwellenwertes einer schweren Pankreasinsuffizienz lag (89,8 mg/kg [SD: 139,0]).

Der deutliche Anstieg der FE-1 auf 47,61 mg/kg im Mittel (bzw. 89,8 mg/kg in der Verlängerungsstudie) weist auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher als irreversibel galt. Dies zeigt sich auch darin, dass unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Studie VX20-445-111 bzw. deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 der Anteil an Patienten mit Pankreassuffizienz anstieg. So zeigten zu Baseline nur 2 Patienten eine Pankreassuffizienz, bis Woche 24 stieg dieser Anteil auf 6 Patienten (8,0%) an und lag bis Woche 72 bei 13 Patienten (18,6%). Diese Verbesserung der Pankreasfunktion ist laut ärztlicher Fachvertreter (bei [Klein-]Kindern 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 (32).

Bei den Untersuchungen der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren wurde der Endpunkt FE-1 nicht erhoben.

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 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 (33, 34). 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 (33, 34). Durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigte sich in der Studie VX20-445-111 eine Verbesserung des FC, welches im Mittel mit Werten weit über dem oberen Normwert (von



50 mg/kg) startete (280,33 mg/kg). Die mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 betrug 137,21 mg/kg. Dies deutet auf eine Verbesserung der Darmentzündung hin.

Bei den Untersuchungen der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren wurde der Endpunkt FC nicht erhoben.

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

Das IRT ist ein wichtiger Marker für Gewebestress des Pankreas und wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings untersucht (35). In der Studie VX20-445-111 zeigte sich unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anhand der MMRM-Analyse eine deutliche und statistisch signifikante Abnahme der mittleren Konzentration des IRT im Serum um 135,48 µg/L (95%-KI: [-161,65; -109,30];  $p < 0,0001$ ), was auf eine Reduktion von Pankreasgewebeschäden schließen lässt. Diese 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 (Klein-)Kinder einen multifaktoriellen Vorteil für die körperliche Entwicklung, Ernährungssituation und damit u. a. auch der Lungenfunktion nach sich ziehen.

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 (36), zeigten sich bei der mittleren absoluten Änderung zwischen Baseline und Woche 24 eine statistisch signifikante Abnahme der Lipase im Serum um 21,41 U/L (95%-KI: [-25,85; -16,97];  $p < 0,0001$ ) und der pankreatischen Amylase im Serum um 15,70 U/L (95%-KI: [-19,02; -12,37];  $p < 0,0001$ ). Erhöhte Messwerte deuten auf eine Entzündung des Pankreas hin.

Bei den Untersuchungen der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren wurden die Endpunkte IRT im Serum, Lipase im Serum und pankreatische Amylase im Serum nicht erhoben.

*Pulmonale Exazerbationen*

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod (37-41). Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen (42-45). Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden (46-48). In der Studie VX20-445-111 wiesen bis Woche 24 sechs Patienten (11,54%) eine pulmonale Exazerbation auf; eine Behandlung mit i.v. Antibiotika oder eine Hospitalisierung war aber nicht erforderlich. Insgesamt traten in der Studie VX20-445-111 und in der Verlängerungsstudie VX20-445-112 über 72 Wochen unabhängig vom Genotyp bei 27 Patienten (Patienten mit hF508del-Mutation

als auch Patienten mit F508del/MF-Mutation) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf (36%).

Bis Woche 24 traten bei Patienten ab 12 Jahren in der Studie VX17-445-102 bei insgesamt 31 Patienten (15,5%) pulmonale Exazerbationen auf, eine Behandlung mit Antibiotika oder eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen war bei 9 Patienten (4,5%) bzw. 7 Patienten (3,5%) erforderlich. Bis Woche 24 traten bei Patienten ab 6 Jahren in der Studie VX18-445-116 bei einem Patienten (1,7%) pulmonale Exazerbationen auf.

Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von pulmonalen Exazerbationen zwischen den verschiedenen Altersgruppen ist aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern und Operationalisierungen des Endpunktes in den zugrundeliegenden Studien nicht sinnvoll.

Die Daten der Patienten ab 12 Jahren mit derselben Mutation zeigen im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC eine statistisch signifikante Verminderung der pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (5). Hierbei handelt es sich gemäß G-BA um eine nachweisliche Verbesserung des Gesundheitszustands, die patientenrelevant ist und die vom G-BA zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit derselben Mutation herangezogen wurde (3). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten ab 6 Jahren unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber BSC beobachtet (6).

Wie wichtig eine frühe Intervention mit einem CFTR-Modulator im (Klein-)Kindesalter ist, zeigen auch Daten aus dem deutschen Mukoviszidose-Register: Im gesamten Jahr 2021 wiesen mehr als 30% der Kinder bis 5 Jahre, ungeachtet des Genotyps, eine antibiotisch behandelte pulmonale Exazerbation auf. Die Mehrheit der betroffenen Kinder in dieser Altersgruppe (77,6%) wird bislang nicht mit einem CFTR-Modulator therapiert (49). Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden. 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 (50).

### ***Mortalität***

#### *Anzahl der Todesfälle*

Es trat im Studienverlauf der Studie VX20-445-111 (Anwendungsgebiet A) sowie während der Verlängerungsphase (Studie VX20-445-112) kein Todesfall auf. Ebenso kam es bei den Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit derselben Mutation unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Studienverlauf der Studien VX18-445-102 bzw. VX19-445-116 zu keinem Todesfall (5, 6).

## ***Sicherheit/Verträglichkeit***

### ***Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten***

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von UE zeigten sich im Rahmen der Studie VX20-445-111 im Allgemeinen keine Auffälligkeiten. Es traten keine schweren UE (Grad  $\geq 3$ ) auf. Lediglich ein Patient wies mehrere SUE auf (anale Inkontinenz, Harninkontinenz, anomales Verhalten) und brach die Therapie ab. Die medizinische Historie dieses Patienten beinhaltete, zusätzlich zur CF, eine GERD (gastroösophageale Refluxkrankheit), Pankreasversagen, Gastrostomie, geringe Gewichtszunahme, Adoption im frühen Alter sowie gut kontrollierte Aufmerksamkeitsprobleme. Auch nach einer weiteren 48-wöchigen Behandlung (in der Verlängerungsstudie VX20-445-112) zeigte sich keine Veränderung des Sicherheitsprofils gegenüber der vorausgegangenen Studie VX20-445-111; es entspricht dem etablierten Sicherheitsprofil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor): Bis zu diesem Zeitpunkt wiesen insgesamt 13 Patienten (18,6%) mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation ein SUE auf, 5 Patienten (7,1%) zeigten schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) und bei 2 Patienten (2,9%) traten UE auf, die zum Therapieabbruch führten.

### ***Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT***

In der Studie VX20-445-111 traten am häufigsten die UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (71,15%) auf, wobei das häufigste PT Husten (59,62%) war. Auch Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (53,85%) sowie UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (50,00%) traten häufig auf.

In der Verlängerungsstudie VX20445-112 kamen im Vergleich zur Studie VX20-445-111 keine unerwarteten UE hinzu (am häufigsten traten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf [PT Husten 78,6%]).

### ***Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse***

Während der Studie VX20-445-111 wiesen 13,46% der Patienten erhöhte Transaminasewerte auf. Einen Hautausschlag zeigten 21,15% der Patienten und infektiöse pulmonale Exazerbationen traten bei 9,62% der Patienten auf. Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend oder schwer. Bis Woche 48 der Verlängerungsstudie VX20-445-112, bei der Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation zusammen betrachtet wurden, betrug der Anteil der Patienten mit erhöhten Transaminasewerten 10,0% und der Anteil der Patienten mit einem Hautausschlag 11,4%.

Insgesamt ergeben sich bei der Sicherheit/Verträglichkeit bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, keine auffälligen Abweichungen zu den Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit derselben Mutation. Für Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren konnte gezeigt werden, dass ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC vorliegt (5, 6, 59). So konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 12-Jährigen eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden, die sich in einer deutlichen Reduktion der PT Husten und Bluthusten äußerte (5). Bei Patienten ab 6 Jahren

äußerte sich die stärkere Verbesserung der Lungenfunktion in einer deutlichen Reduktion der PT infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose und Husten (6).

### ***Bestätigung der Studiendaten durch den Versorgungsalltag***

Die Ergebnisse der klinischen Studien konnten mittlerweile mit Daten des Versorgungsalltags bestätigt werden. Für die Patientenpopulation ab 12 Jahren liegen (Interims-)Ergebnisse einer Post Authorization Safety Study (PASS, Studie VX20-445-120) (51) sowie einer Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers (52) vor. Im Ergebnis zeigte sich eine sehr gute, mit BSC vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Gesamtpopulation (alle Altersgruppen) (51) sowie eine Verbesserung der Lungenfunktion, des BMI-Wertes (51, 52) und der Schweißchlorid-Konzentration (52). Nach zwei Jahren Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigten die Patienten einen deutlichen Rückgang an Krankenhauseinweisungen und pulmonalen Exazerbationen. Ebenso konnte eine deutlich verminderte Mortalität und ein Rückgang der Lungentransplantationen bei CF-Patienten unter Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet werden (51).

Darüber hinaus konnte von Lee et al. in einer Untersuchung der Abnahme der Lungenfunktion über die Zeit gezeigt werden, dass es bei mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelten Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren im Durchschnitt zu keiner Verschlechterung der Lungenfunktion kam. Im Gegensatz dazu war ein Rückgang der Lungenfunktion bei Patienten aus dem Versorgungsalltag zu verzeichnen, die für eine CFTR-Modulator-Therapie nicht in Frage kamen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vermag somit die Verschlechterung der Lungenfunktion über einen längeren Zeitraum aufzuhalten (53).

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

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit derselben Mutation wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert. Für die älteren Patienten (CF-Patienten ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren, die jeweils heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen) wurde jeweils auf Basis direkter Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC vom G-BA ein Zusatznutzen vergeben. Für Patienten ab 12 Jahren liegt in diesem Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß (3, 19) und für Patienten von 6 bis 11 Jahren von beträchtlichem Ausmaß (4) vor.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (54) 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 auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert (55).

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz von Daten von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren) mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (5, 6, 162, 163), auf (Klein-)Kinder mit CF von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen.

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

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

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert:

***Kriterium 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersstufen mit derselben Mutation***

Die Patienten der Zielpopulation haben denselben krankheitsverursachenden Genotyp im CFTR-Gen wie Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters.

Das molekulare „Target“ von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist das Proteinprodukt des CFTR-Allels, daher ist das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend (56, 57). Unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) spricht bei einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) trägt nicht zur Wirksamkeit bei (58, 59).

Im Rahmen der Studie VX20-445-111 wurde in Teil A die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersucht und für Patienten von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation die adäquate, körperrgewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 18 Jahren erreicht werden (60). Damit sind für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Patientenkollektiv im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer zuvor bei Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren gezeigt werden konnten.

Hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist demnach kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist.

***Kriterium 2: Das Erscheinungsbild der CF ist gleich bei Patienten mit derselben Mutation***

Die CF ist eine genetisch bedingte, multisystemische, chronisch progrediente Erkrankung. Der Defekt im CFTR-Gen ist bereits vor Geburt vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit (61-63). Je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) wird der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen Schäden und der Pankreasschäden) vorherbestimmt. Dabei sind die Symptome und die Schnelle des Progresses der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (64).

Da die (Klein-)Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes die gleiche krankheitsverursachende Mutation (F508del/MF-Mutation) wie die älteren Populationen im Indikationsgebiet aufweisen, ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten. Auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sind und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können.

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter (47, 48). Schon Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen (48, 61). Die Erkrankung der Lunge ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Die bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit bestehenden pathophysiologischen Veränderungen der Atemwege setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich in der Jugend sowie im Erwachsenenalter (47, 48, 65-69). Obwohl die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig ist, lassen sich die strukturellen Veränderungen der bereits manifestierten Lungenerkrankung und eventuell bestehende Beeinträchtigungen des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen mittels LCI<sub>2,5</sub> erfassen (8, 47). Auch Pankreasdysfunktion (70) und damit verbunden ein schlechter Ernährungsstatus (42, 71, 72) sowie eine Lebererkrankung sind bereits früh präsent. Dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie FE-1, für diese Patienten reduziert (73, 74), die Marker für Pankreas-Stress, wie IRT (75, 76) sind hingegen erhöht. Auch der Marker für eine Darmentzündung FC, welcher mit Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert ist (33), liegt in diesem Alter schon erhöht vor (77).

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der jedoch durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Die Krankheitsursache (Defekt im CFTR-Gen, der Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursacht), die Mechanismen der multiplen Organschädigungen sowie der Krankheitsverlauf an sich sind wiederum bei CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, vergleichbar. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Hintergründe (78, 79). Das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist damit erfüllt.

***Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist bei CF-Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation von älteren auf jüngere Patientengruppen übertragbar***

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX20-445-111 für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Eine kurze Übersicht der Studienergebnisse findet sich auch in Tabelle 4-92.

Für Patienten von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, können hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit derselben Mutation beobachtet werden, wie ausführlich in Abschnitt Zusammenführung der Ergebnisse dargestellt. Ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung ist zudem gegeben, da die zVT sowohl für (Klein-)Kinder ab 2 Jahren als auch für Patienten ab 6 und 12 Jahren identisch ist (BSC).

Das Kriterium 3 der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit ist hiermit erfüllt.

Zusammenfassend sind alle drei Kriterien (identischer Wirkmechanismus, identisches Erscheinungsbild und Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit) erfüllt und können für einen Evidenztransfer als zutreffend angesehen werden.

***Fazit zum Evidenztransfer***

Zusammengefasst zeigt sich, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen mit derselben Mutation (heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation) aber unterschiedlichen Altersklassen erfüllt sind: (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren (vorliegendes Anwendungsgebiet) und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bzw. Patienten ab 12 Jahren.

Entsprechend der Rationalen des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Ivacaftor-Kombinationen ist die Übertragbarkeit der Daten von älteren CF-Patienten mit F508del/MF-Mutation auf Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit derselben Mutation aus den folgenden Gründen gegeben:

- Die CF 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. So ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Charakteristika (79).
- Der CFTR-Korrektor-Effekt von Elexacaftor bzw. Tezacaftor und der CFTR-Potentiator-Effekt von Ivacaftor führt zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen unabhängig vom Alter.

- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg in den Studien VX17-445-102 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation) und VX19-445-106 (CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patienten mit hF508del-Mutation) und VX20-445-111 (CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patienten mit hF508del-Mutation) gezeigt werden (56, 57, 80).
- Es wurde eine klinisch relevante Wirkung bei Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit denselben Genotypen waren.
- In den Studien VX17-445-102 bzw. VX19-445-116 konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC bei CF-Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit demselben Genotyp gezeigt werden (5, 6).
- Klinische Experten berichten aus dem Versorgungsalltag, dass die Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion durch die Tripel-Kombinationstherapie bei Vorliegen einer F508del-Mutation unabhängig von der Mutation auf dem anderen Allel zu beobachten ist und dies auch bei jüngeren Patienten zutrifft (81).
- Die zVT für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patienten ab 6 und ab 12 Jahren sind identisch (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 VX19-445-116 bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie der Studie VX17-445-102 bei Patienten ab 12 Jahren ist daher möglich und angezeigt.

Auch die EMA hat die Studie VX20-445-111 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf die hier vorliegenden (Klein-)Kinder herangezogen. Die EMA stellt fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patienten ab 12 Jahren sowie ab 6 Jahren und der Studie für (Klein-)Kinder ab 2 Jahren, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegen (82). Die zwei bisherigen Nutzenbewertungen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, führten jeweils zur Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA (in chronologischer Reihenfolge): eines erheblichen



Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren (3) und eines beträchtlichen Zusatznutzens für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (4). Grundlage für den Nachweis eines Zusatznutzens waren jeweils Ergebnisse direkter Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der zVT BSC (5, 6).

### **Besondere Bedeutung eines frühzeitigen Behandlungsbeginns bei CF und Überlebenszeitverlängerungs-Modellierung**

Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn kann weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken können.

Die klinische Manifestation der CF beginnt häufig bereits intrauterin. Die bereits frühzeitig auftretenden Organschäden progredieren unbehandelt bis hin zu irreversiblen Schäden. Die Symptome werden ausgeprägter je älter ein Patient wird. Die meisten Säuglinge haben eine erhöhte Schweißchlorid-Konzentration, messbare pulmonale Manifestationen und eine exokrine Pankreasinsuffizienz (70), die auf eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse intrauterin zurückzuführen ist (83). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (42, 70-72). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (84). Auch Lebererkrankungen (85) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (69, 86) 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 (87). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar (47, 48, 68, 69). Das Ziel des möglichst frühen Therapiebeginns ist es, dem durch die CF unausweichlichen Abfall der Lungenfunktion vorzubeugen, oder diesen zumindest deutlich zu verlangsamen. Dies wiederum ist mit einer längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität (88) und einer verbesserten Lebenserwartung (88-91) 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 (92, 93). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (42, 94). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (95), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (84, 96) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden.

Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei (Klein-)Kindern konsequent 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 Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Kinder mit F508del/MF-Mutation bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten zu.

Die Daten einer Überlebenszeit-Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet beruhen, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem 2. Lebensjahr beginnen, im Vergleich zur zVT BSC gesteigert werden kann. Der geschätzte Zugewinn beträgt im Modell 37,3 Lebensjahre bei einer lebenslangen Behandlung. Dies legt nahe, dass durch die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Lebenserwartung der Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt. Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem 2. Lebensjahr spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Das Modell zeigte in einer Analyse von Lopez et al. (98) für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine mediane prognostizierte Überlebenszeit von 71,6 Jahren. Dies war ein Anstieg um 33,5 Jahren gegenüber BSC allein. Die Modellierung von Lopez et al. kommt damit zu einer vergleichbaren Überlebenszeitverlängerung wie die zuvor dargestellte Modellierung.

Gegenwärtig ist noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (im Vergleich zu weitgehend vergleichbaren Patienten unter Ivacaftor) 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 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 (99). 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 (100, 101). Diese Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (100,

101) begrenzen somit die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse dieser vorgelegten Überlebenszeit-Modellierung.

Die Ergebnisse der Modellierungen deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit CFTR-Modulatoren das Überleben von CF-Patienten erheblich verlängern kann, wobei ein frühzeitiger Beginn der Behandlung eine nahezu normale Lebenserwartung ermöglichen könnte.

### Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

In der Gesamtschau 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 besteht eine Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens – insbesondere bezüglich des LCI<sub>2,5</sub> und des BMI z-Score – von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für ältere Patienten auf die Population der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen. Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens für das Gesamtkollektiv für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A ein Anhaltspunkt für einen erheblichen 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 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen   | Ausmaß des Zusatznutzens                        |
|--|---|
| Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen. | Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |   |

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten 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 2005<sup>32</sup>, Molenberghs 2010<sup>33</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>34</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>35</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Für die Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

---

<sup>32</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>33</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>34</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>35</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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) (164) 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 von  $\geq 50\%$  einen höheren Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second; FEV<sub>1</sub>%) erreichen (165).

### **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 (138). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV<sub>1</sub>% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV<sub>1</sub>% (138).

#### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-257 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
3. 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor\\_D-584\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf). [Zugriff am: 21.08.2023]
4. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8726/2022-08-04\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor\\_D-773\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8726/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (Kaftrio). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3942/2020-08-26\\_Modul4A\\_IVA-TEZ-ELX.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3942/2020-08-26_Modul4A_IVA-TEZ-ELX.pdf). [Zugriff am: 31.08.2023]
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (Kaftrio). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5561/2022\\_02\\_02\\_Modul4A\\_Kaftrio.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5561/2022_02_02_Modul4A_Kaftrio.pdf). [Zugriff am: 07.03.2023]
7. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Anwendungsgebiet A - VX20-445-111. 2023.
8. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
9. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):752-8.

10. Stahl M, Joachim C, Wielputz MO, Mall MA. Comparison of lung clearance index determined by washout of N<sub>2</sub> and SF<sub>6</sub> in infants and preschool children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;18(3):399-406.
11. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8361/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_TrG.pdf). [Zugriff am: 01.08.2023]
12. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
13. 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.
14. 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.
15. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco - International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 18.10. 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0069-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
16. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation: Kalydeco - International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf). [Zugriff am: 31.10.2023]
17. European Medicines Agency (EMA). Kalydeco (ivacaftor): An overview of Kalydeco and why it is authorised in the EU. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_en.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
18. 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor\\_D-585\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen



- nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-586\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-586_TrG.pdf).  
[Zugriff am: 31.01.2023]
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor-nAWG\\_D-587\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf). [Zugriff am: 31.01.2023]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-478\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf). [Zugriff am: 31.01.2023]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf).  
[Zugriff am: 31.01.2023]
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12-<24 Monate). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-481\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.08.2023]
24. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf).  
[Zugriff am: 27.07.2023]

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
27. Mayer-Hamblett N, Zemanick ET, Odem-Davis K, VanDevanter D, Warden M, Rowe SM, et al. Characterizing CFTR modulated sweat chloride response across the cf population: Initial results from the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros.* 2023;22(1):79-88.
28. Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J, Bargon J, Blankenstein O, Bremer W, et al. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. AWMF online 2013.
29. 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.
30. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. S1-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
31. 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.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Stenographisches Wortprotokoll. 24.06.2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24\\_Wortprotokoll\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-432.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
33. 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.
34. Lazzarotto ES, Vasco JFM, Führ F, Riedi CA, Filho NAR. Systematic review on fecal calprotectin in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J).* 2022.
35. 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 12. Mai 2023- veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 12.07.2023 B2 in Kraft getreten am 13. Juli 2023. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL\\_2023-05-12\\_iK-2023-07-13.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL_2023-05-12_iK-2023-07-13.pdf). [Zugriff am: 22.08.2023]
36. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt.* Jg. 104. Heft 25. A 1832-42. 22. Juni 2007.
37. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205-16.
38. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011;66(8):680-5.

39. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-339\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.08.2023]
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481). Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 7. Januar. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07\\_Wortprotokoll\\_Ivacaftor\\_D-480.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-480.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-500). Videokonferenz 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](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
46. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(3):271-80.
47. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
48. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Skirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(2):147-57.
49. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022. Verfügbar unter: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/was\\_wir\\_tun/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2021.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2021.pdf). [Zugriff am: 14.08.2023]
50. 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.

51. Bower JK, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Xi Y, Chin A, et al. Real-world safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in people with cystic fibrosis: interim results of a long-term registry-based study. 2022.
52. Sutharsan S, Dillenhofer S, Welsner M, Stehling F, Brinkmann F, Burkhart M, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lung function, nutritional status, pulmonary exacerbation frequency and sweat chloride in people with cystic fibrosis: real-world evidence from the German CF Registry. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;32:100690.
53. Lee T, Sawicki GS, Altenburg J, Millar SJ, Geiger JM, Jennings MT, et al. EFFECT OF ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR ON ANNUAL RATE OF LUNG FUNCTION DECLINE IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS. *J Cyst Fibros.* 2022.
54. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf). [Zugriff am: 31.07.2023]
55. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV), Bundesamt für Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 16.08.2023]
56. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 31.07.2023]
57. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/X/0008/G. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 07.08.2023]
58. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1612-20.
59. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-19.
60. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 2022.
61. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw K-T, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1968;279(2):65-9.
62. Tizzano EF, Chitayat D, Buchwald M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. *Hum Mol Genet.* 1993;2(3):219-24.
63. Tizzano EF, O'Brodovich H, Chitayat D, Benichou J-C, Buchwald M. Regional expression of CFTR in developing human respiratory tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10(4):355-62.

64. 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.
65. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*. 2012;67(6):509-16.
66. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology*. 2014;19(6):792-9.
67. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):956-65.
68. Sly PD, Brennan S, Gangell C, De Klerk N, Murray C, Mott LS, 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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).
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-605\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf).  
[Zugriff am: 27.07.2023]
79. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8721/2022-08-04\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor\\_D-774\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8721/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-774_TrG.pdf).  
[Zugriff am: 25.08.2023]
80. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-445-111. A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. 2022.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-773 bis D-777) + Ivacaftor (D-793 bis D-797). Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-793/2022-06-27\\_Wortprotokoll\\_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor\\_D-773-D-777\\_Ivacaftor-D-793-D-797.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-793/2022-06-27_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773-D-777_Ivacaftor-D-793-D-797.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
82. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/X/0033. 2023.
83. 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;206(10):1239-47.
84. 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.
85. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):69-74.
86. 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.
87. 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.
88. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* (London, England). 2009;373(9678):1891-904.
89. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
90. Davies JC, Alton EFW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
91. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
92. 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.

93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. IQVIA. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Analysis of predicted survival in CF patients with at least one F508del-CFTR mutation treated with Kaftrio®. 2023.
98. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros.* 2023.
99. McGarry L, Lopez A, Chandler C, Pelligra C, Alkhateeb Z, Rubin J, et al. 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.
100. Liou TG, Adler FR. Five-year survivorship in cystic fibrosis: Outcomes improve but the disease remains the same. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2015;14:S33.
101. 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.
102. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
103. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
104. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3_en.pdf). [Zugriff am: 31.07.2023]
105. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf). [Zugriff am: 31.07.2023]
106. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2003;22(6):972-9.

107. Fowler WS. Lung Function Studies; III. Uneven Pulmonary Ventilation in Normal Subjects and in Patients with Pulmonary Disease. *J Appl Physiol.* 1949;2(6):283-99.
108. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J.* 2013;41(3):507-22.
109. Husemann K, Kohlhäufel M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe.* 2015;12(6):490-9.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-733). Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-743/2022-02-07\\_Wortprotokoll\\_Lumacaftor\\_Ivacaftor-D-733.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-743/2022-02-07_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor-D-733.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
111. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1180-5.
112. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HAWM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):129-34.
113. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):135-40.
114. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1216-25.
115. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(5):721-7.
116. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax.* 2011;66(6):481-8.
117. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med.* 2010;104(12):1834-42.
118. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams A-M, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):60-7.
119. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2014;69(1):39-45.
120. Kraemer R, Baldwin DN, Ammann RA, Frey U, Gallati S. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2006;7:138.
121. Kurz JM, Ramsey KA, Rodriguez R, Spycher B, Biner RF, Latzin P, et al. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2021.
122. Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). *A*



- Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1238-48.
123. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(4):250-6.
124. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8:50-9.
125. Hammermann J, Claßen M, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. 2020.
126. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Boceprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A11-17. 29.11. 2011. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a11-17\\_boceprevir\\_nutzenbewertung\\_gemaess\\_35a\\_sgb\\_v.pdf?rev=117386](https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf?rev=117386). [Zugriff am: 24.08.2023]
127. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-64. 29.10. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3862/2020-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Sofosbuvir-D-562.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3862/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-562.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
128. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-63. 29.10. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_D-563.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
129. 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 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21.01. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_D-563\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
130. 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 - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21.01. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir\\_D-562\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
131. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco - International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 17.09. 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 24.08.2023]
132. Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Zemanick E, Mall M, McKone E, et al. Greater Reductions in Sweat Chloride With CFTR Modulator Use Are Associated With Improved Clinical Outcomes With Improved Clinical Outcomes. Presented at the 36th Annual North American Cystic Fibrosis Conference of the Cystic Fibrosis Foundation,

- Philadelphia, US, at the 36th Annual North American Cystic Fibrosis Conference of the Cystic Fibrosis Foundation, Philadelphia, US, 3-5 November 2022. 2022.
133. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-476\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
134. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17\\_AM-RL-XII\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-552\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
135. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
136. Kuczumski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002(246):1-190.
137. Psoter KJ, Dickinson KM, Riekert KA, Collaco JM. Early life growth trajectories in cystic fibrosis are associated with lung function at age six. *J Cyst Fibros*. 2023.
138. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
139. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2023]
140. 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](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: 27.07.2023]
141. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-204\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf). [Zugriff am: 21.08.2023]

142. 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.
143. Rumman N, Sultan M, El-Chammas K, Goh V, Salzman N, Quintero D, et al. Calprotectin in cystic fibrosis. *BMC Pediatr.* 2014;14:133.
144. 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.
145. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8).
146. 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.
147. 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.
148. 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).
149. 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.
150. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):442-7.
151. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0 (Stand: 19.09.2023). 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 04.10.2023]
152. ClinicalTrials.gov. NCT04537793 - Titel: A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04537793>. [Zugriff am: 12.09.2023]
153. ICTRP. NCT04537793 - Titel: A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793>. [Zugriff am: 12.09.2023]
154. EU-CTR. 2020-002251-38 - Titel: A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. 2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002251-38>. [Zugriff am: 12.09.2023]
155. ClinicalTrials.gov. NCT05153317 - Titel: A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05153317>. [Zugriff am: 12.09.2023]

156. ICTRP. NCT05153317 - Titel: A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153317>. [Zugriff am: 12.09.2023]
157. EU-CTR. 2020-002239-31 - Titel: A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. 2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002239-31>. [Zugriff am: 12.09.2023]
158. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(1):59-67.
159. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol. Study VX20-445-112. A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. 2022.
160. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 zu Woche 48. 2023.
161. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(33-34):564-74.
162. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (Ivacaftor). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3972/2020-08-26\\_Modul4A\\_IVA.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3972/2020-08-26_Modul4A_IVA.pdf). [Zugriff am: 07.03.2023]
163. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (Ivacaftor). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5500/2022\\_02\\_02\\_Modul4A\\_Kalydeco.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5500/2022_02_02_Modul4A_Kalydeco.pdf). [Zugriff am: 07.03.2023]
164. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153:345-52.
165. 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):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>36</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>36</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase 1947 to 2023 September 01;                                 |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 05.09.2023   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 to 2023 September 01  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Suchfilter  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1.                     | exp elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor/ or exp Trikafta/ or exp Kaftrio/ | 1185            |
| 2.                     | (Trikafta* or Kaftrio*).mp.  | 309             |
| 3.                     | 1 or 2   | 1266            |
| 4.                     | exp Ivacaftor/   | 3262            |
| 5.                     | Ivacaftor*.mp.   | 4942            |
| 6.                     | Kalydeco*.mp.  | 412             |
| 7.                     | (VX-770 or VX 770 or VX770).mp.  | 832             |
| 8.                     | 873054-44-5.rn.  | 2852            |
| 9.                     | 4 or 5 or 6 or 7 or 8  | 5045            |
| 10.                    | exp Tezacaftor/  | 614             |
| 11.                    | Tezacaftor*.mp.  | 2034            |
| 12.                    | (VX-661 or VX 661 or VX661).mp.  | 284             |
| 13.                    | 1152311-62-0.rn.   | 597             |
| 14.                    | 10 or 11 or 12 or 13   | 2112            |
| 15.                    | exp Elexacaftor/   | 373             |
| 16.                    | Elexacaftor*.mp.   | 1532            |
| 17.                    | (VX-445 or VX 445 or VX445).mp.  | 146             |
| 18.                    | 2216712-66-0.rn.   | 356             |
| 19.                    | 15 or 16 or 17 or 18   | 1563            |
| 20.                    | 9 and 14 and 19  | 1509            |
| 21.                    | 3 or 20  | 1567            |
| 22.                    | exp Cystic Fibrosis/   | 88492           |
| 23.                    | (cystic adj2 fibrosis).mp.   | 104555          |
| 24.                    | (fibrocystic adj2 disease?).mp.  | 3825            |
| 25.                    | mucovisc#dosis.mp.   | 1934            |
| 26.                    | (pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.  | 2220            |
| 27.                    | (pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.   | 52              |
| 28.                    | 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27   | 108516          |
| 29.                    | 21 and 28  | 1439            |

---

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

---

| Datenbankname   | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to September 01, 2023 [ppezv]; |          |
|-----------------|---|----------|
| Suchoberfläche  | Ovid  |          |
| Datum der Suche | 05.09.2023  |          |
| Zeitsegment     | 1946 to September 01, 2023  |          |
| Suchfilter      | Kein Suchfilter   |          |
| #               | Suchbegriffe  | Ergebnis |
| 1               | (Trikafta* or Kaftrio*).mp.   | 87       |
| 2               | Ivacaftor*.mp.  | 1325     |
| 3               | Kalydeco*.mp.   | 56       |
| 4               | (VX-770 or VX 770 or VX770).mp.   | 183      |
| 5               | 873054-44-5.mp.   | 4        |
| 6               | 2 or 3 or 4 or 5  | 1373     |
| 7               | Tezacaftor*.mp.   | 515      |
| 8               | (VX-661 or VX 661 or VX661).mp.   | 58       |
| 9               | 1152311-62-0.mp.  | 2        |
| 10              | 7 or 8 or 9   | 539      |
| 11              | Elexacaftor*.mp.  | 403      |
| 12              | (VX-445 or VX 445 or VX445).mp.   | 36       |
| 13              | 2216712-66-0.mp.  | 0        |
| 14              | 11 or 12 or 13  | 415      |
| 15              | 6 and 10 and 14   | 400      |
| 16              | 1 or 15   | 422      |
| 17              | exp Cystic Fibrosis/  | 39990    |
| 18              | (cystic adj2 fibrosis).mp.  | 58114    |
| 19              | (fibrocystic adj2 disease?).mp.   | 3899     |
| 20              | mucovisc#dosis.mp.  | 1448     |
| 21              | (pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.   | 1773     |
| 22              | (pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.  | 26       |
| 23              | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22  | 62834    |
| 24              | 16 and 23   | 409      |

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2023 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 30, 2023 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed]; |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 05.09.2023  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | July 2023; 2005 to August 30, 2023; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Suchfilter   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (Trikafta* or Kaftrio*).mp.   | 10              |
| 2                      | Ivacaftor*.mp.  | 499             |
| 3                      | Kalydeco*.mp.   | 53              |
| 4                      | (VX-770 or VX 770 or VX770).mp.   | 100             |
| 5                      | 873054-44-5.mp.   | 44              |
| 6                      | 2 or 3 or 4 or 5  | 530             |
| 7                      | Tezacaftor*.mp.   | 154             |
| 8                      | (VX-661 or VX 661 or VX661).mp.   | 55              |
| 9                      | 1152311-62-0.mp.  | 21              |
| 10                     | 7 or 8 or 9   | 175             |
| 11                     | Elexacaftor*.mp.  | 66              |
| 12                     | (VX-445 or VX 445 or VX445).mp.   | 25              |
| 13                     | 2216712-66-0.mp.  | 9               |
| 14                     | 11 or 12 or 13  | 78              |
| 15                     | 6 and 10 and 14   | 74              |
| 16                     | 1 or 15   | 77              |
| 17                     | exp Cystic Fibrosis/  | 2488            |
| 18                     | (cystic adj2 fibrosis).mp.  | 6688            |
| 19                     | (fibrocystic adj2 disease?).mp.   | 123             |
| 20                     | mucovisc#dosis.mp.  | 41              |
| 21                     | (pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.   | 75              |
| 22                     | (pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.  | 0               |
| 23                     | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22  | 6834            |
| 24                     | 16 and 23   | 71              |



#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach nicht randomisierten Studien 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:

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

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

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Studienregister</b>   | ClinicalTrials.gov   |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>  |
| <b>Datum der Suche</b>   | 05.09.2023   |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Advanced Search  |
|                          | Kaftrio OR Trikafta OR ((Ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445)) [other Terms] |
| <b>Treffer</b>           | <b>66</b>  |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>  |
| <b>Datum der Suche</b> | 05.09.2023   |
| <b>Suchstrategie</b>   | Kaftrio OR Trikafta OR ((Ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445)) [Search Term] |
| <b>Treffer</b>         | <b>25</b>  |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Studienregister</b>   | WHO International Clinical Trial Registry Platform   |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://trialssearch.who.int/">https://trialssearch.who.int/</a>  |
| <b>Datum der Suche</b>   | 05.09.2023   |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Standard Search  |
| <b>Suchstrategie</b>     | Kaftrio OR Trikafta OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX 445 OR VX445 OR Ivacaftor AND Tezacaftor AND Elexacaftor OR Ivacaftor AND Tezacaftor AND VX-445 OR VX-770 AND VX-661 AND VX-445 [Search Term] |
| <b>Treffer</b>           | <b>61</b>  |

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach nicht randomisierten Studien 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      |
|-----|---|----------------------|
| 1.  | B B, A R, G R, A N, D G, S G, P F, M S.G, L C, B G, (et al.), 2021, Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease, Journal of Cystic Fibrosis, 20(5) (pp 768-771)   | A1 andere Population |
| 2.  | Bacon D.R, Stapleton A, Goralski J.L, Ebert C.S, Thorp B.D, Nourai M, Shaffer A.D, Senior B.A, Lee S.E, Zemke A.C, Kimple A.J, (et al.), 2022, Olfaction before and after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort, International Forum of Allergy and Rhinology, 12(2) (pp 223-226)  | A1 andere Population |
| 3.  | Beswick D.M, Humphries S.M, Miller J.E, Balkissoon C.D, Khatiwada A, Vladar E.K, Ramakrishnan V.R, Lynch D.A, Taylor-Cousar J.L, (et al.), 2022, Objective and patient-based measures of chronic rhinosinusitis in people with cystic fibrosis treated with highly effective modulator therapy, International Forum of Allergy and Rhinology, 12(11) (pp 1435-1438)   | A1 andere Population |
| 4.  | Castellanos C.X, Osterbauer B, Hasday S, Keens T.G, Koempel J, Ference E.H, (et al.), 2023, Improvement in sinonasal quality-of-life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, International Forum of Allergy and Rhinology, 13(1) (pp 72-75)   | A1 andere Population |
| 5.  | Fajac I, Daines C, Durieu I, Goralski J.L, Heijerman H, Knoop C, Majoor C, Bruinsma B.G, Moskowitz S, Prieto-Centurion V, Van Brunt K, Zhang Y, Quittner A, (et al.), 2023, Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, Journal of Cystic Fibrosis, 22(1) (pp 119-123)  | A1 andere Population |
| 6.  | Griese M, Costa S, Linnemann R.W, Mall M.A, McKone E.F, Polineni D, Quon B.S, Ringshausen F.C, Taylor-Cousar J.L, Withers N.J, Moskowitz S.M, Daines C.L, (et al.), 2021, Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks or longer in people with cystic fibrosis and one or more F508del alleles: Interim results of an open-label phase 3 clinical trial, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 203(3) (pp 381-385) | A1 andere Population |

| Nr. | Quelle   | Ausschlussgrund       |
|-----|--|-----------------------|
| 7.  | Hu M.K, Wood G, Dempsey O, (et al.), 2022, Triple therapy' (elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor) skin rash in patients with cystic fibrosis, Postgraduate Medical Journal, 98(1156) (pp 86)   | A5 anderer Studientyp |
| 8.  | Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall M.A, McKone E.F, Ramsey B.W, Rowe S.M, Sass L.A, Tullis E, McKee C.M, Moskowitz S.M, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar J.L, (et al.), 2018, VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles, New England Journal of Medicine, 379(17) (pp 1612-1620) | A1 andere Population  |
| 9.  | Lee T, Sawicki G.S, Altenburg J, Millar S.J, Geiger J.M, Jennings M.T, Lou Y, McGarry L.J, Van Brunt K, Linnemann R.W, (et al.), 2023, EFFECT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR ON ANNUAL RATE OF LUNG FUNCTION DECLINE IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS, Journal of Cystic Fibrosis, 22(3) (pp 402-406)   | A1 andere Population  |
| 10. | Lowry S, Mogayzel P.J, Oshima K, Karnsakul W, (et al.), 2022, Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor, Journal of Cystic Fibrosis, 21(2) (pp e99-e101)   | A5 anderer Studientyp |
| 11. | Mahlen T, Barton L, Roberts D, (et al.), 2022, Impact of highly effective CFTR modulator therapy on digital clubbing in patients with cystic fibrosis, Journal of Cystic Fibrosis, 21(5) (pp 861-865)  | A1 andere Population  |
| 12. | Mederos-Luis E, Gonzalez-Perez R, Poza-Guedes P, Alava-Cruz C, Matheu V, Sanchez-Machin I, (et al.), 2022, Toxic epidermal necrolysis induced by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators, Contact Dermatitis, 86(3) (pp 224-225)  | 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            |
|-----|---|----------------------------|
| 1.  | Aalbers B.L, Mohamed Hoesein F.A.A, Hofland R.W, Bronsveld I, Kruijswijk M.A, Schotman S, Slingerland C.W, Panhuis H, van der Ent C.K, Heijerman H.G.M, (et al.), 2023, Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease, <i>Pediatric Pulmonology</i> , 58(8) (pp 2317-2322)     | A1 andere Population       |
| 2.  | Anonymous, (et al.), 2022, Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (kaftriodegree) in cystic fibrosis with at least one F508del mutation, <i>Prescrire International</i> , 31(235) (pp 61-64)  | A8 anderer Publikationstyp |
| 3.  | Anonymous, (et al.), 2020, New Drug Hailed as Major Breakthrough in Cystic Fibrosis, <i>American Journal of Medical Genetics. Part A</i> , 182(1):8-9   | A8 anderer Publikationstyp |
| 4.  | Anonymous, (et al.), 2019, Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis, <i>Archives of Disease in Childhood</i> , 104(1) (pp 75)   | A8 anderer Publikationstyp |
| 5.  | Aschenbrenner DS, (et al.), 2020, New Treatment for Cystic Fibrosis, <i>American Journal of Nursing</i> , 120(2):21   | A8 anderer Publikationstyp |
| 6.  | B B, A R, G R, A N, D G, S G, P F, M S.G, L C, B G, (et al.), 2021, Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease, <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> , 20(5) (pp 768-771)   | A1 andere Population       |
| 7.  | Bacon D.R, Stapleton A, Goralski J.L, Ebert C.S, Thorp B.D, Nouraie M, Shaffer A.D, Senior B.A, Lee S.E, Zemke A.C, Kimple A.J, (et al.), 2022, Olfaction before and after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort, <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> , 12(2) (pp 223-226)   | A1 andere Population       |
| 8.  | Bathgate C.J, Muther E, Georgiopoulos A.M, Smith B, Tillman L, Graziano S, Verkleij M, Lomas P, Quittner A, (et al.), 2023, Positive and negative impacts of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Healthcare providers' observations across US centers, <i>Pediatric Pulmonology</i> , 58(9) (pp 2469-2477)  | A5 anderer Studientyp      |
| 9.  | Beswick D.M, Humphries S.M, Miller J.E, Balkissoon C.D, Khatiwada A, Vladar E.K, Ramakrishnan V.R, Lynch D.A, Taylor-Cousar J.L, (et al.), 2022, Objective and patient-based measures of chronic rhinosinusitis in people with cystic fibrosis treated with highly effective modulator therapy, <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> , 12(11) (pp 1435-1438) | A1 andere Population       |
| 10. | Carnovale V, Scialo F, Gelzo M, Iacotucci P, Amato F, Zarrilli F, Celardo A, Castaldo G, Corso G, (et al.), 2022, Cystic Fibrosis Patients with F508del/Minimal Function Genotype: Laboratory and Nutritional Evaluations after One Year of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment, <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 11(23) (no pagination)                        | A1 andere Population       |

| Nr. | Quelle  | Ausschlussgrund       |
|-----|---|-----------------------|
| 11. | Casey M, Gabillard-Lefort C, McElvaney O.F, McElvaney O.J, Carroll T, Heeney R.C, Gunaratnam C, Reeves E.P, Murphy M.P, McElvaney N.G, (et al.), 2023, Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on airway and systemic inflammation in cystic fibrosis, Thorax, 78(8) (pp 835-839)  | A1 andere Population  |
| 12. | Castellanos C.X, Osterbauer B, Hasday S, Keens T.G, Koempel J, Ference E.H, (et al.), 2023, Improvement in sinonasal quality-of-life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, International Forum of Allergy and Rhinology, 13(1) (pp 72-75)   | A1 andere Population  |
| 13. | Fajac I, Daines C, Durieu I, Goralski J.L, Heijerman H, Knoop C, Majoor C, Bruinsma B.G, Moskowitz S, Prieto-Centurion V, Van Brunt K, Zhang Y, Quittner A, (et al.), 2023, Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, Journal of Cystic Fibrosis, 22(1) (pp 119-123)  | A1 andere Population  |
| 14. | Gabillard-Lefort C, Casey M, Glasgow A.M.A, Boland F, Kerr O, Marron E, Lyons A.-M, Gunaratnam C, McElvaney N.G, Reeves E.P, (et al.), 2022, Trikafta Rescues CFTR and Lowers Monocyte P2X7R-induced Inflammasome Activation in Cystic Fibrosis, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 205(7) (pp 783-794)  | A1 andere Population  |
| 15. | Gardiner A, Volovets A, Haber P, Jo H, Visser S, Yozghatlian V, Taylor N, Nolan S, Dentice R, Malouf M, Marinelli T, Sivam D, (et al.), 2022, ELX/TEZ/IVA use in cystic fibrosis liver disease: Is the perspective of improved lung function worth the risk?, Journal of Cystic Fibrosis, 21(5) (pp 881-884)  | A5 anderer Studientyp |
| 16. | Griese M, Costa S, Linnemann R.W, Mall M.A, McKone E.F, Polineni D, Quon B.S, Ringshausen F.C, Taylor-Cousar J.L, Withers N.J, Moskowitz S.M, Daines C.L, (et al.), 2021, Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks or longer in people with cystic fibrosis and one or more F508del alleles: Interim results of an open-label phase 3 clinical trial, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 203(3) (pp 381-385) | A1 andere Population  |
| 17. | Hu M.K, Wood G, Dempsey O, (et al.), 2022, Triple therapy' (elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor) skin rash in patients with cystic fibrosis, Postgraduate Medical Journal, 98(1156) (pp 86)  | A5 anderer Studientyp |
| 18. | Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall M.A, McKone E.F, Ramsey B.W, Rowe S.M, Sass L.A, Tullis E, McKee C.M, Moskowitz S.M, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar J.L, (et al.), 2018, VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles, New England Journal of Medicine, 379(17) (pp 1612-1620)  | A1 andere Population  |

| Nr. | Quelle  | Ausschlussgrund       |
|-----|---|-----------------------|
| 19. | Lee T, Sawicki G.S, Altenburg J, Millar S.J, Geiger J.M, Jennings M.T, Lou Y, McGarry L.J, Van Brunt K, Linnemann R.W, (et al.), 2023, EFFECT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR ON ANNUAL RATE OF LUNG FUNCTION DECLINE IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS, Journal of Cystic Fibrosis, 22(3) (pp 402-406)  | A1 andere Population  |
| 20. | Lowry S, Mogayzel P.J, Oshima K, Karnsakul W, (et al.), 2022, Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor, Journal of Cystic Fibrosis, 21(2) (pp e99-e101)  | A5 anderer Studientyp |
| 21. | Mahlen T, Barton L, Roberts D, (et al.), 2022, Impact of highly effective CFTR modulator therapy on digital clubbing in patients with cystic fibrosis, Journal of Cystic Fibrosis, 21(5) (pp 861-865)   | A1 andere Population  |
| 22. | Mainz J.G, Zagoya C, Polte L, Naehrlich L, Sasse L, Eickmeier O, Smaczny C, Barucha A, Bechinger L, Duckstein F, Kurzidim L, Eschenhagen P, Caley L, Peckham D, Schwarz C, (et al.), 2022, Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Treatment Reduces Abdominal Symptoms in Cystic Fibrosis-Early results Obtained With the CF-Specific CFAbd-Score, Frontiers in Pharmacology, 13 (no pagination)  | A1 andere Population  |
| 23. | Mederos-Luis E, Gonzalez-Perez R, Poza-Guedes P, Alava-Cruz C, Matheu V, Sanchez-Machin I, (et al.), 2022, Toxic epidermal necrolysis induced by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators, Contact Dermatitis, 86(3) (pp 224-225)   | A5 anderer Studientyp |
| 24. | Reasoner SA, Bernard R, Waalkes A, Penewit K, Lewis J, Sokolow AG, Brown RF, Edwards KM, Salipante SJ, Hadjifrangiskou M, Nicholson MR, (et al.), 2023, Longitudinal Profiling of the Intestinal Microbiome in Children with Cystic Fibrosis Treated with Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor, MedRxiv : the Preprint Server for Health Sciences. 2023 Aug 16,   | A1 andere Population  |
| 25. | Streibel C, Willers C.C, Pusterla O, Bauman G, Stranzinger E, Brabandt B, Bieri O, Curdy M, Bullo M, Frauchiger B.S, Korten I, Kruger L, Casaulta C, Ratjen F, Latzin P, Kieninger E, (et al.), 2023, Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis - a comprehensive assessment using lung clearance index, spirometry, and functional and structural lung MRI, Journal of Cystic Fibrosis, (no pagination) | A1 andere Population  |
| 26. | Tachtatzis P, Spoletini G, Clifton I, Etherington C, Peckham D, (et al.), 2023, Changes in liver biochemistry and tacrolimus levels following the introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and liver transplant, Journal of Cystic Fibrosis, (no pagination)   | A1 andere Population  |
| 27. | Wang A, Lee M, Keller A, Jian S, Lowe K, Finklea J.D, Jain R, (et al.), 2023, Sex differences in outcomes of people with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, Journal of Cystic Fibrosis, (no pagination)   | A1 andere Population  |



| Nr. | Quelle  | Ausschlussgrund      |
|-----|---|----------------------|
| 28. | Wright B.A, Ketchen N.K, Rasmussen L.N, Bartels A.R, Singh S.B, (et al.), 2022, Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on vitamin D absorption in cystic fibrosis patients, <i>Pediatric Pulmonology</i> , 57(3) (pp 655-657) | A1 andere Population |

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

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

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

| Nr.                                | Studien-ID  | Titel   | Ausschlussgrund       |
|------------------------------------|-------------|---|-----------------------|
| <b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b> |             |   |                       |
| 1.                                 | NCT03052283 | Evaluation and Validation of a New Questionnaire to Identify and Quantify Abdominal Symptoms in Patients With Cystic Fibrosis Following FDA Guidelines: the CF Abd-Score (Primarily Named JenAbdomen-CF Score). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052283">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052283</a>                               | A5 anderer Studientyp |
| 2.                                 | NCT03161808 | Rare CFTR Mutation Cell Collection Protocol (RARE). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161808">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161808</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 3.                                 | NCT03227471 | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227471">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227471</a>  | A1 andere Population  |
| 4.                                 | NCT03506061 | iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations or N1303K CFTR. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506061">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506061</a>  | A1 andere Population  |
| 5.                                 | NCT03525444 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525444">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525444</a> | A1 andere Population  |

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

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 6.  | NCT03525548 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548</a> | A1 andere Population  |
| 7.  | NCT03525574 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574</a>       | A1 andere Population  |
| 8.  | NCT03565692 | Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565692">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565692</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 9.  | NCT03624101 | Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624101">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624101</a>   | A1 andere Population  |
| 10. | NCT03691779 | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779</a>                              | A1 andere Population  |
| 11. | NCT04038047 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (The PROMISE Study). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04038047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04038047</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 12. | NCT04043806 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04043806">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04043806</a>  | A1 andere Population  |
| 13. | NCT04056702 | Impact of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease: Quantitative Sinus Computed Tomography, Patient Reported Outcomes and Cellular and Molecular Changes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04056702">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04056702</a>         | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund      |
|-----|-------------|--|----------------------|
| 14. | NCT04058210 | VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058210">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058210</a>   | A1 andere Population |
| 15. | NCT04058353 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058353">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058353</a> | A1 andere Population |
| 16. | NCT04058366 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058366">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058366</a>                 | A1 andere Population |
| 17. | NCT04105972 | A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972</a>  | A1 andere Population |
| 18. | NCT04183790 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790</a>  | A1 andere Population |
| 19. | NCT04353817 | A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817</a>        | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID  | Titel   | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|---|-----------------------|
| 20. | NCT04362761 | A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362761">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362761</a>  | A1 andere Population  |
| 21. | NCT04378153 | A Master Protocol to Test the Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy (SIMPLIFY). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04378153">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04378153</a>   | A1 andere Population  |
| 22. | NCT04509050 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants and Young Children (BEGIN Study). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509050">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509050</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 23. | NCT04530383 | A Randomized, Double-blind, Crossover Clinical Trial of Metformin in Those With CFRD on CFTR Modulator Therapy to Improve Ion Channel Function. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530383">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530383</a>   | A1 andere Population  |
| 24. | NCT04537793 | A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537793">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537793</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 25. | NCT04545515 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545515">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545515</a> | A1 andere Population  |
| 26. | NCT04599465 | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects With Abnormal Glucose Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599465">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599465</a>   | A1 andere Population  |
| 27. | NCT04602468 | Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602468">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602468</a>   | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 28. | NCT04613128 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (the PROMISE Pediatric 6 to 11 Years Old Study). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613128">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613128</a>              | A5 anderer Studientyp |
| 29. | NCT04618185 | Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3: Evaluation of Triple Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04618185">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04618185</a>  | A1 andere Population  |
| 30. | NCT04684823 | The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta® (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684823">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684823</a>               | A1 andere Population  |
| 31. | NCT04702360 | ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Patients 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis Who Have At Least One F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04702360">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04702360</a>                                | A1 andere Population  |
| 32. | NCT04732910 | CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732910">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732910</a>  | A1 andere Population  |
| 33. | NCT04798014 | Home-Reported Outcomes in People With Cystic Fibrosis (CF) Taking Highly Effective Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798014">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798014</a>       | A1 andere Population  |
| 34. | NCT04840862 | Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840862">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840862</a>   | A1 andere Population  |
| 35. | NCT04923464 | A Phase 4 Decentralized Pilot Study With Wearable Technology in Cystic Fibrosis Subjects 18 Years of Age and Older Taking Commercial Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923464">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923464</a> | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID  | Titel   | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|---|-----------------------|
| 36. | NCT04940533 | Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04940533">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04940533</a>  | A1 andere Population  |
| 37. | NCT04969224 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969224">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969224</a>   | A1 andere Population  |
| 38. | NCT04970225 | Functional and Phenotypic Characteristics of Blood Neutrophils in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970225">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970225</a>  | A1 andere Population  |
| 39. | NCT04994301 | Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994301">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994301</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 40. | NCT05033080 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080</a>   | A1 andere Population  |
| 41. | NCT05076149 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05076149">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05076149</a> | A1 andere Population  |
| 42. | NCT05111145 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111145">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111145</a>   | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 43. | NCT05153317 | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05153317">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05153317</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 44. | NCT05200429 | Canadian Observational Study Evaluating the Long-term IMPACT of CFTR (Can-IMPACT CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05200429">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05200429</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 45. | NCT05249322 | FollowMuco : Study of Satisfaction of Patients and Care Providers for an Alternate Follow-up With In-hospital Consults and Tele-consult for Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249322">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249322</a>   | A1 andere Population  |
| 46. | NCT05274269 | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274269">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274269</a> | A1 andere Population  |
| 47. | NCT05279040 | Long-term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) on Exertional Symptoms, Exercise Performance, Ventilatory Responses, and Body Composition in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05279040">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05279040</a>                                   | A5 anderer Studientyp |
| 48. | NCT05295524 | Description of the Short-term Effects of KAFTRIO® by Continuous Monitoring With the PHEAL-CR-K Application in Real Life in Patients With Cystic Fibrosis Eligible for KAFTRIO® Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295524">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295524</a>                                    | A1 andere Population  |
| 49. | NCT05331183 | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05331183">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05331183</a>   | A1 andere Population  |



| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 50. | NCT05392855 | Symptom Based Performance of Airway Clearance Therapy After Starting Highly Effective CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05392855">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05392855</a>  | A1 andere Population  |
| 51. | NCT05517655 | BEGIN Novel ImagiNG Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05517655">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05517655</a>  | A1 andere Population  |
| 52. | NCT05519020 | Exploring Adherence to Preventative Inhaled Therapy and Outcomes for People With Cystic Fibrosis Who Take Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519020">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519020</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 53. | NCT05526027 | Real-world Efficacy and Safety of CFTR Modulator Therapy in Adult Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05526027">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05526027</a>   | A1 andere Population  |
| 54. | NCT05576324 | Effect of the CFTR-modulating Triple Therapy Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor on Numerical Distribution in Peripheral Mononuclear Immune Cells Derived From Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576324">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576324</a> | A5 anderer Studientyp |
| 55. | NCT05599230 | Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599230">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599230</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 56. | NCT05675592 | Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05675592">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05675592</a>  | A1 andere Population  |
| 57. | NCT05699148 | Gut Imaging for Function and Transit in Cystic Fibrosis 3 Junior: an Evaluation of Triple Combination Therapy in Children Aged 6 to 11 Years. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05699148">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05699148</a>  | A1 andere Population  |
| 58. | NCT05726994 | Volatilomic Approaches for the Study of CFTR Modulators. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05726994">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05726994</a>   | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund      |
|-----|-------------|--|----------------------|
| 59. | NCT05740618 | Effect of Bronchitol on Mucociliary Clearance in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Modulator Treated Patients With Cystic Fibrosis With Moderate to Severe Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740618">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740618</a>  | A1 andere Population |
| 60. | NCT05743946 | Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05743946">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05743946</a>   | A1 andere Population |
| 61. | NCT05752019 | TAAI Erasmus Research Initiative to Fight CF: Monitoring Inflammation in CF Lung Disease Into a New Era. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05752019">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05752019</a>   | A1 andere Population |
| 62. | NCT05818319 | Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05818319">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05818319</a>   | A1 andere Population |
| 63. | NCT05822102 | Simultaneous quantification of Elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquid chromatography. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822102">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822102</a>  | A1 andere Population |
| 64. | NCT05882357 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 to Less Than 24 Months of Age. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882357">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882357</a>  | A1 andere Population |
| 65. | NCT05896488 | A Study to Assess the Sweat Response, Sweat Composition and Thermoregulatory Response to Exercise in Heat in Adults With Cystic Fibrosis on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy Compared Healthy Controls. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896488">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896488</a> | A1 andere Population |
| 66. | NCT05937815 | Monitoring of the Intestine-lung Axis of Cystic Fibrosis Patients Treated With the Combination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Study of the Pulmonary and Gut Microbiota and Inflammation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937815">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937815</a>   | A1 andere Population |

| Nr.   | Studien-ID     | Titel   | Ausschlussgrund      |
|---|----------------|---|----------------------|
| <b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b> |                |   |                      |
| 67.   | 2017-000797-11 | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000797-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000797-11</a>  | A1 andere Population |
| 68.   | 2018-000183-28 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000183-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000183-28</a> | A1 andere Population |
| 69.   | 2018-000184-89 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89</a>                                    | A1 andere Population |
| 70.   | 2018-000185-11 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000185-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000185-11</a>  | A1 andere Population |
| 71.   | 2018-001695-38 | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001695-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001695-38</a>   | A1 andere Population |
| 72.   | 2018-004652-38 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004652-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004652-38</a>   | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID     | Titel  | Ausschlussgrund      |
|-----|----------------|--|----------------------|
| 73. | 2018-002835-76 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002835-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002835-76</a> | A1 andere Population |
| 74. | 2019-000833-37 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000833-37</a>                 | A1 andere Population |
| 75. | 2019-001735-31 | A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001735-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001735-31</a>  | A1 andere Population |
| 76. | 2019-001827-11 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001827-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001827-11</a>  | A1 andere Population |
| 77. | 2019-003554-86 | A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003554-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003554-86</a>        | A1 andere Population |
| 78. | 2019-003455-11 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003455-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003455-11</a>   | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID     | Titel   | Ausschlussgrund       |
|-----|----------------|---|-----------------------|
| 79. | 2020-002251-38 | A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002251-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002251-38</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 80. | 2020-001404-42 | A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001404-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001404-42</a>   | A1 andere Population  |
| 81. | 2020-003170-44 | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003170-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003170-44</a>   | A1 andere Population  |
| 82. | 2021-001628-16 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16</a>   | A1 andere Population  |
| 83. | 2021-000712-31 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000712-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000712-31</a>  | A1 andere Population  |
| 84. | 2021-000694-85 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000694-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000694-85</a> | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID     | Titel  | Ausschlussgrund        |
|-----|----------------|--|------------------------|
| 85. | 2020-004885-21 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004885-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004885-21</a>  | A1 andere Population   |
| 86. | 2020-002239-31 | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002239-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002239-31</a>  | A5 anderer Studientyp  |
| 87. | 2021-005320-38 | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38</a> | A1 andere Population   |
| 88. | 2021-005914-33 | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33</a>  | A1 andere Population   |
| 89. | 2020-005224-12 | Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005224-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005224-12</a>   | A1 andere Population   |
| 90. | 2021-005930-40 | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005930-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005930-40</a>                               | A2 andere Intervention |

| Nr.   | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund      |
|---|------------------------|--|----------------------|
| 91.   | 2022-000476-18         | Tolerability and Safety of Inhaled Colistimethate Sodium Administered Once Daily Compared to Twice Daily Dosing in Adult and Adolescent Subjects with Cystic Fibrosis and Chronic Pseudomonas Aeruginosa Lung Infection (COPILOT). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000476-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000476-18</a> | A1 andere Population |
| <b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b> |                        |  |                      |
| 92.   | NCT03227471            | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471</a>  | A1 andere Population |
| 93.   | EUCTR2017-000797-11-BE | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE</a>  | A1 andere Population |
| 94.   | EUCTR2017-000797-11-NL | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL</a>  | A1 andere Population |
| 95.   | NCT03506061            | iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations or N1303K CFTR. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061</a>  | A1 andere Population |
| 96.   | NCT03525444            | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444</a>               | A1 andere Population |
| 97.   | NCT03525548            | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548</a>  | A1 andere Population |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund       |
|------|------------------------|--|-----------------------|
| 98.  | NCT03525574            | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574</a>                      | A1 andere Population  |
| 99.  | NCT03624101            | Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101</a>  | A1 andere Population  |
| 100. | NCT03691779            | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779</a>   | A1 andere Population  |
| 101. | NCT04043806            | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806</a>   | A1 andere Population  |
| 102. | EUCTR2018-004652-38-IE | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis - A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE</a> | A1 andere Population  |
| 103. | NCT04056702            | Impact of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease: Quantitative Sinus Computed Tomography, Patient Reported Outcomes and Cellular and Molecular Changes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702</a>                        | A5 anderer Studientyp |
| 104. | NCT04058210            | VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210</a>                              | A1 andere Population  |



| Nr.  | Studien-ID             | Titel   | Ausschlussgrund      |
|------|------------------------|---|----------------------|
| 105. | EUCTR2019-000833-37-GB | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB</a>                         | A1 andere Population |
| 106. | NCT04105972            | A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972</a>  | A1 andere Population |
| 107. | EUCTR2019-001735-31-GB | A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del - A Study Evaluating the Efficacy & Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacafto in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB</a> | A1 andere Population |
| 108. | NCT04183790            | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790</a>  | A1 andere Population |
| 109. | EUCTR2019-001827-11-GB | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB</a>  | A1 andere Population |
| 110. | NCT04353817            | A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817</a>                                      | A1 andere Population |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund       |
|------|------------------------|--|-----------------------|
| 111. | EUCTR2019-003554-86-DE | A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE</a> | A1 andere Population  |
| 112. | NCT04362761            | A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761</a>  | A1 andere Population  |
| 113. | EUCTR2019-003455-11-DE | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE</a>  | A1 andere Population  |
| 114. | EUCTR2019-003455-11-GB | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB</a>  | A1 andere Population  |
| 115. | NCT04509050            | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants and Young Children (BEGIN Study). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 116. | NCT04537793            | A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793</a>  | A5 anderer Studientyp |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel   | Ausschlussgrund      |
|------|------------------------|---|----------------------|
| 117. | EUCTR2020-001404-42-GB | A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) - Phase 3b Open-label Study of ELX/TEZ/IVA in subjects 6 years & older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB</a> | A1 andere Population |
| 118. | NCT04599465            | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects With Abnormal Glucose Metabolism. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465</a>  | A1 andere Population |
| 119. | EUCTR2020-003170-44-BE | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism - A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE</a>  | A1 andere Population |
| 120. | NCT04602468            | Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468</a>  | A1 andere Population |
| 121. | NCT04684823            | The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta® (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823</a>   | A1 andere Population |
| 122. | NCT04732910            | CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910</a>  | A1 andere Population |
| 123. | NCT04840862            | Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862</a>   | A1 andere Population |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|------|-------------|--|-----------------------|
| 124. | NCT04923464 | A Phase 4 Decentralized Pilot Study With Wearable Technology in Cystic Fibrosis Subjects 18 Years of Age and Older Taking Commercial Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464</a>  | A1 andere Population  |
| 125. | NCT04969224 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224</a> | A1 andere Population  |
| 126. | NCT04994301 | Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 127. | NCT05033080 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080</a>                             | A1 andere Population  |
| 128. | NCT05111145 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111145">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111145</a>   | A1 andere Population  |
| 129. | NCT05153317 | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153317">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153317</a>   | A5 anderer Studientyp |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund      |
|------|------------------------|--|----------------------|
| 130. | NCT05274269            | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274269">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274269</a>  | A1 andere Population |
| 131. | EUCTR2021-005320-38-DE | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-DE</a>                                      | A1 andere Population |
| 132. | EUCTR2021-005320-38-ES | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-ES</a>                                      | A1 andere Population |
| 133. | NCT05295524            | Description of the Short-term Effects of KAFTRIO® by Continuous Monitoring With the PHEAL-CR-K Application in Real Life in Patients With Cystic Fibrosis Eligible for KAFTRIO® Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295524">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295524</a>   | A1 andere Population |
| 134. | NCT05331183            | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183</a>  | A1 andere Population |
| 135. | EUCTR2021-005914-33-AT | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes - Study to Evaluate Elx/Tez/Iva Long-term Safety and Efficacy in Subjects Without F508del. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-AT</a> | A1 andere Population |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund       |
|------|------------------------|--|-----------------------|
| 136. | EUCTR2021-005914-33-SE | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes - Study to Evaluate Elx/Tez/Iva Long-term Safety and Efficacy in Subjects Without F508del. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-SE</a> | A1 andere Population  |
| 137. | NCT05519020            | Exploring Adherence to Preventative Inhaled Therapy and Outcomes for People With Cystic Fibrosis Who Take Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519020">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519020</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 138. | NCT05576324            | Effect of the CFTR-modulating Triple Therapy Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor on Numerical Distribution in Peripheral Mononuclear Immune Cells Derived From Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576324">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576324</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 139. | NCT05599230            | Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599230">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599230</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 140. | NCT05675592            | Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675592">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675592</a>   | A1 andere Population  |
| 141. | NCT05699148            | Gut Imaging for Function and Transit in Cystic Fibrosis 3 Junior: an Evaluation of Triple Combination Therapy in Children Aged 6 to 11 Years. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699148">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699148</a>   | A1 andere Population  |
| 142. | NCT05743946            | Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946</a>  | A1 andere Population  |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel   | Ausschlussgrund      |
|------|------------------------|---|----------------------|
| 143. | NCT05818319            | Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05818319">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05818319</a>   | A1 andere Population |
| 144. | NCT05822102            | Simultaneous quantification of Elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquid chromatography. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822102">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822102</a>  | A1 andere Population |
| 145. | NCT05882357            | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 to Less Than 24 Months of Age. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05882357">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05882357</a>  | A1 andere Population |
| 146. | NCT05937815            | Monitoring of the Intestine-lung Axis of Cystic Fibrosis Patients Treated With the Combination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Study of the Pulmonary and Gut Microbiota and Inflammation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937815">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937815</a>   | A1 andere Population |
| 147. | EUCTR2020-005224-12-NL | Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study - Kaftac. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL</a>  | A1 andere Population |
| 148. | ACTRN12623000595617    | BEAT CF PEx ETI Observations Substudy - collecting information to assess the effect of commencement of ETI therapy, in children aged 6-11 years old, on outcomes including lung function, nutrition, and (CF) related quality of life. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000595617">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000595617</a> | A1 andere Population |

| Nr.  | Studien-ID     | Titel  | Ausschlussgrund       |
|------|----------------|--|-----------------------|
| 149. | DRKS00023862   | Impact of CFTR-modulation with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the exercise capacity, intestinal and respiratory microbiome, microbial and inflammatory metabolites in cystic fibrosis - IMMProveCFInflammation, Microbiome, Metabolome and physical Performance in Cystic Fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862</a> | A5 anderer Studientyp |
| 150. | ISRCTN14081521 | A randomised open-label trial to assess change in respiratory function for people with cystic fibrosis (pwCF) established on triple combination therapy (Kaftrio™) after rationalisation of nebulised mucoactive therapies (the CF STORM trial). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521</a>                                    | A1 andere Population  |
| 151. | ISRCTN53454974 | Real world clinical outcomes with novel modifier therapy combinations in people with cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974</a>   | A1 andere Population  |
| 152. | ISRCTN72529591 | The changes in sputum and plasma proteome in response to CFTR therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72529591">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72529591</a>  | A5 anderer Studientyp |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.



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

| Nr.                                | Studien-ID  | Titel   | Ausschlussgrund       |
|------------------------------------|-------------|---|-----------------------|
| <b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b> |             |   |                       |
| 1.                                 | NCT03052283 | Evaluation and Validation of a New Questionnaire to Identify and Quantify Abdominal Symptoms in Patients With Cystic Fibrosis Following FDA Guidelines: the CF Abd-Score (Primarily Named JenAbdomen-CF Score). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052283">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052283</a>                               | A5 anderer Studientyp |
| 2.                                 | NCT03161808 | Rare CFTR Mutation Cell Collection Protocol (RARE). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161808">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161808</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 3.                                 | NCT03227471 | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227471">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227471</a>  | A1 andere Population  |
| 4.                                 | NCT03506061 | iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations or N1303K CFTR. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506061">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506061</a>  | A1 andere Population  |
| 5.                                 | NCT03525444 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525444">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525444</a> | A1 andere Population  |
| 6.                                 | NCT03525548 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548</a>                                    | A1 andere Population  |
| 7.                                 | NCT03525574 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574</a>  | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 8.  | NCT03565692 | Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565692">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565692</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 9.  | NCT03624101 | Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624101">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624101</a>   | A1 andere Population  |
| 10. | NCT03691779 | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779</a>                      | A1 andere Population  |
| 11. | NCT04038047 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (The PROMISE Study). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04038047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04038047</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 12. | NCT04043806 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04043806">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04043806</a>  | A1 andere Population  |
| 13. | NCT04056702 | Impact of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease: Quantitative Sinus Computed Tomography, Patient Reported Outcomes and Cellular and Molecular Changes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04056702">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04056702</a> | A5 anderer Studientyp |
| 14. | NCT04058210 | VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058210">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058210</a>       | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund      |
|-----|-------------|--|----------------------|
| 15. | NCT04058353 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058353">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058353</a> | A1 andere Population |
| 16. | NCT04058366 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058366">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058366</a>                 | A1 andere Population |
| 17. | NCT04105972 | A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972</a>  | A1 andere Population |
| 18. | NCT04183790 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790</a>  | A1 andere Population |
| 19. | NCT04353817 | A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817</a>        | A1 andere Population |
| 20. | NCT04362761 | A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362761">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362761</a>   | A1 andere Population |
| 21. | NCT04378153 | A Master Protocol to Test the Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy (SIMPLIFY). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04378153">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04378153</a>  | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 22. | NCT04509050 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants and Young Children (BEGIN Study).<br>ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509050">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509050</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 23. | NCT04530383 | A Randomized, Double-blind, Crossover Clinical Trial of Metformin in Those With CFRD on CFTR Modulator Therapy to Improve Ion Channel Function.<br>ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530383">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530383</a>   | A1 andere Population  |
| 24. | NCT04545515 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF).<br>ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545515">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545515</a> | A1 andere Population  |
| 25. | NCT04599465 | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects With Abnormal Glucose Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599465">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599465</a>  | A1 andere Population  |
| 26. | NCT04602468 | Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER).<br>ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602468">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602468</a>   | A1 andere Population  |
| 27. | NCT04613128 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (the PROMISE Pediatric 6 to 11 Years Old Study).<br>ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613128">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613128</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 28. | NCT04618185 | Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3: Evaluation of Triple Combination Therapy.<br>ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04618185">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04618185</a>   | A1 andere Population  |
| 29. | NCT04684823 | The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta® (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) Therapies in Patients With Cystic Fibrosis.<br>ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684823">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684823</a>  | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID  | Titel   | Ausschlussgrund      |
|-----|-------------|---|----------------------|
| 30. | NCT04702360 | ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Patients 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis Who Have At Least One F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04702360">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04702360</a>   | A1 andere Population |
| 31. | NCT04732910 | CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732910">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732910</a>   | A1 andere Population |
| 32. | NCT04798014 | Home-Reported Outcomes in People With Cystic Fibrosis (CF) Taking Highly Effective Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798014">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798014</a>  | A1 andere Population |
| 33. | NCT04840862 | Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840862">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840862</a>  | A1 andere Population |
| 34. | NCT04923464 | A Phase 4 Decentralized Pilot Study With Wearable Technology in Cystic Fibrosis Subjects 18 Years of Age and Older Taking Commercial Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923464">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923464</a>  | A1 andere Population |
| 35. | NCT04940533 | Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04940533">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04940533</a>  | A1 andere Population |
| 36. | NCT04969224 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969224">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969224</a> | A1 andere Population |
| 37. | NCT04970225 | Functional and Phenotypic Characteristics of Blood Neutrophils in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970225">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970225</a>  | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID  | Titel   | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|---|-----------------------|
| 38. | NCT04994301 | Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994301">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994301</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 39. | NCT05033080 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080</a>   | A1 andere Population  |
| 40. | NCT05076149 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05076149">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05076149</a> | A1 andere Population  |
| 41. | NCT05111145 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111145">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111145</a>   | A1 andere Population  |
| 42. | NCT05200429 | Canadian Observational Study Evaluating the Long-term IMPACT of CFTR (Can-IMPACT CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05200429">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05200429</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 43. | NCT05249322 | FollowMuco : Study of Satisfaction of Patients and Care Providers for an Alternate Follow-up With In-hospital Consults and Tele-consult for Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249322">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249322</a>  | A1 andere Population  |
| 44. | NCT05274269 | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274269">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274269</a>  | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 45. | NCT05279040 | Long-term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) on Exertional Symptoms, Exercise Performance, Ventilatory Responses, and Body Composition in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05279040">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05279040</a>     | A5 anderer Studientyp |
| 46. | NCT05295524 | Description of the Short-term Effects of KAFTRIO® by Continuous Monitoring With the PHEAL-CR-K Application in Real Life in Patients With Cystic Fibrosis Eligible for KAFTRIO® Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295524">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295524</a>      | A1 andere Population  |
| 47. | NCT05331183 | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05331183">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05331183</a>                       | A1 andere Population  |
| 48. | NCT05392855 | Symptom Based Performance of Airway Clearance Therapy After Starting Highly Effective CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05392855">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05392855</a>  | A1 andere Population  |
| 49. | NCT05517655 | BEGIN Novel ImagiNG Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05517655">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05517655</a>  | A1 andere Population  |
| 50. | NCT05519020 | Exploring Adherence to Preventative Inhaled Therapy and Outcomes for People With Cystic Fibrosis Who Take Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519020">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519020</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 51. | NCT05526027 | Real-world Efficacy and Safety of CFTR Modulator Therapy in Adult Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05526027">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05526027</a>   | A1 andere Population  |
| 52. | NCT05576324 | Effect of the CFTR-modulating Triple Therapy Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor on Numerical Distribution in Peripheral Mononuclear Immune Cells Derived From Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576324">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576324</a> | A5 anderer Studientyp |

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

| Nr. | Studien-ID  | Titel   | Ausschlussgrund       |
|-----|-------------|---|-----------------------|
| 53. | NCT05599230 | Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599230">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599230</a>   | A5 anderer Studientyp |
| 54. | NCT05675592 | Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05675592">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05675592</a>   | A1 andere Population  |
| 55. | NCT05699148 | Gut Imaging for Function and Transit in Cystic Fibrosis 3 Junior: an Evaluation of Triple Combination Therapy in Children Aged 6 to 11 Years. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05699148">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05699148</a>   | A1 andere Population  |
| 56. | NCT05726994 | Volatilomic Approaches for the Study of CFTR Modulators. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05726994">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05726994</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 57. | NCT05740618 | Effect of Bronchitol on Mucociliary Clearance in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Modulator Treated Patients With Cystic Fibrosis With Moderate to Severe Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740618">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740618</a> | A1 andere Population  |
| 58. | NCT05743946 | Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05743946">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05743946</a>  | A1 andere Population  |
| 59. | NCT05752019 | TAAI Erasmus Research Initiative to Fight CF: Monitoring Inflammation in CF Lung Disease Into a New Era. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05752019">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05752019</a>  | A1 andere Population  |
| 60. | NCT05818319 | Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05818319">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05818319</a>  | A1 andere Population  |
| 61. | NCT05822102 | Simultaneous quantification of Elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquid chromatography. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822102">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822102</a>   | A1 andere Population  |



| Nr.   | Studien-ID     | Titel   | Ausschlussgrund      |
|---|----------------|---|----------------------|
| 62.   | NCT05882357    | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 to Less Than 24 Months of Age. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882357">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882357</a>   | A1 andere Population |
| 63.   | NCT05896488    | A Study to Assess the Sweat Response, Sweat Composition and Thermoregulatory Response to Exercise in Heat in Adults With Cystic Fibrosis on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy Compared Healthy Controls. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896488">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896488</a>  | A1 andere Population |
| 64.   | NCT05937815    | Monitoring of the Intestine-lung Axis of Cystic Fibrosis Patients Treated With the Combination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Study of the Pulmonary and Gut Microbiota and Inflammation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937815">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937815</a>  | A1 andere Population |
| <b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b> |                |   |                      |
| 65.   | 2017-000797-11 | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000797-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000797-11</a>  | A1 andere Population |
| 66.   | 2018-000183-28 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000183-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000183-28</a> | A1 andere Population |
| 67.   | 2018-000184-89 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89</a>                                    | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID     | Titel  | Ausschlussgrund      |
|-----|----------------|--|----------------------|
| 68. | 2018-000185-11 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000185-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000185-11</a>   | A1 andere Population |
| 69. | 2018-001695-38 | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001695-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001695-38</a>  | A1 andere Population |
| 70. | 2018-004652-38 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004652-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004652-38</a>  | A1 andere Population |
| 71. | 2018-002835-76 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002835-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002835-76</a> | A1 andere Population |
| 72. | 2019-000833-37 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000833-37</a>                 | A1 andere Population |
| 73. | 2019-001735-31 | A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001735-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001735-31</a>  | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID     | Titel   | Ausschlussgrund      |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 74. | 2019-001827-11 | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001827-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001827-11</a>   | A1 andere Population |
| 75. | 2019-003554-86 | A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003554-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003554-86</a>       | A1 andere Population |
| 76. | 2019-003455-11 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003455-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003455-11</a>  | A1 andere Population |
| 77. | 2020-001404-42 | A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001404-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001404-42</a> | A1 andere Population |
| 78. | 2020-003170-44 | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003170-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003170-44</a>   | A1 andere Population |
| 79. | 2021-001628-16 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508delMutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16</a>          | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID     | Titel   | Ausschlussgrund      |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 80. | 2021-000712-31 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000712-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000712-31</a>  | A1 andere Population |
| 81. | 2021-000694-85 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000694-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000694-85</a> | A1 andere Population |
| 82. | 2020-004885-21 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004885-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004885-21</a>   | A1 andere Population |
| 83. | 2021-005320-38 | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38</a>  | A1 andere Population |
| 84. | 2021-005914-33 | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33</a>   | A1 andere Population |
| 85. | 2020-005224-12 | Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005224-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005224-12</a>  | A1 andere Population |

| Nr.   | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund        |
|---|------------------------|--|------------------------|
| 86.   | 2021-005930-40         | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005930-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005930-40</a>                                     | A2 andere Intervention |
| 87.   | 2022-000476-18         | Tolerability and Safety of Inhaled Colistimethate Sodium Administered Once Daily Compared to Twice Daily Dosing in Adult and Adolescent Subjects with Cystic Fibrosis and Chronic Pseudomonas Aeruginosa Lung Infection (COPILOT). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000476-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000476-18</a> | A1 andere Population   |
| <b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b> |                        |  |                        |
| 88.   | NCT03227471            | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471</a>  | A1 andere Population   |
| 89.   | EUCTR2017-000797-11-BE | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE</a>  | A1 andere Population   |
| 90.   | EUCTR2017-000797-11-NL | A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL</a>  | A1 andere Population   |
| 91.   | NCT03506061            | iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations or N1303K CFTR. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061</a>  | A1 andere Population   |
| 92.   | NCT03525444            | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444</a>               | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund       |
|-----|------------------------|--|-----------------------|
| 93. | NCT03525548            | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548</a>                | A1 andere Population  |
| 94. | NCT03525574            | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574</a>                      | A1 andere Population  |
| 95. | NCT03624101            | Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101</a>  | A1 andere Population  |
| 96. | NCT03691779            | A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779</a>   | A1 andere Population  |
| 97. | NCT04043806            | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806</a>   | A1 andere Population  |
| 98. | EUCTR2018-004652-38-IE | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis - A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE</a> | A1 andere Population  |
| 99. | NCT04056702            | Impact of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease: Quantitative Sinus Computed Tomography, Patient Reported Outcomes and Cellular and Molecular Changes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702</a>                        | A5 anderer Studientyp |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel   | Ausschlussgrund      |
|------|------------------------|---|----------------------|
| 100. | NCT04058210            | VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210</a>   | A1 andere Population |
| 101. | EUCTR2019-000833-37-GB | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB</a>                         | A1 andere Population |
| 102. | NCT04105972            | A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972</a>  | A1 andere Population |
| 103. | EUCTR2019-001735-31-GB | A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del - A Study Evaluating the Efficacy & Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacafto in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB</a> | A1 andere Population |
| 104. | NCT04183790            | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790</a>  | A1 andere Population |
| 105. | EUCTR2019-001827-11-GB | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB</a>  | A1 andere Population |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund       |
|------|------------------------|--|-----------------------|
| 106. | NCT04353817            | A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817</a>                       | A1 andere Population  |
| 107. | EUCTR2019-003554-86-DE | A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE</a> | A1 andere Population  |
| 108. | NCT04362761            | A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761</a>  | A1 andere Population  |
| 109. | EUCTR2019-003455-11-DE | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE</a>  | A1 andere Population  |
| 110. | EUCTR2019-003455-11-GB | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB</a>  | A1 andere Population  |
| 111. | NCT04509050            | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants and Young Children (BEGIN Study). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050</a>   | A5 anderer Studientyp |



| Nr.  | Studien-ID             | Titel   | Ausschlussgrund      |
|------|------------------------|---|----------------------|
| 112. | EUCTR2020-001404-42-GB | A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) - Phase 3b Open-label Study of ELX/TEZ/IVA in subjects 6 years & older. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB</a> | A1 andere Population |
| 113. | NCT04599465            | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects With Abnormal Glucose Metabolism. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465</a>  | A1 andere Population |
| 114. | EUCTR2020-003170-44-BE | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism - A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE</a>  | A1 andere Population |
| 115. | NCT04602468            | Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468</a>  | A1 andere Population |
| 116. | NCT04684823            | The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta® (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823</a>   | A1 andere Population |
| 117. | NCT04732910            | CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910</a>  | A1 andere Population |
| 118. | NCT04840862            | Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862</a>   | A1 andere Population |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel  | Ausschlussgrund       |
|------|-------------|--|-----------------------|
| 119. | NCT04923464 | A Phase 4 Decentralized Pilot Study With Wearable Technology in Cystic Fibrosis Subjects 18 Years of Age and Older Taking Commercial Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464</a>  | A1 andere Population  |
| 120. | NCT04969224 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224</a> | A1 andere Population  |
| 121. | NCT04994301 | Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 122. | NCT05033080 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080</a>                             | A1 andere Population  |
| 123. | NCT05111145 | A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111145">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111145</a>   | A1 andere Population  |
| 124. | NCT05274269 | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274269">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274269</a>                                      | A1 andere Population  |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel  | Ausschlussgrund      |
|------|------------------------|--|----------------------|
| 125. | EUCTR2021-005320-38-DE | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-DE</a>                                      | A1 andere Population |
| 126. | EUCTR2021-005320-38-ES | A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-ES</a>                                      | A1 andere Population |
| 127. | NCT05295524            | Description of the Short-term Effects of KAFTRIO® by Continuous Monitoring With the PHEAL-CR-K Application in Real Life in Patients With Cystic Fibrosis Eligible for KAFTRIO® Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295524">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295524</a>   | A1 andere Population |
| 128. | NCT05331183            | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183</a>  | A1 andere Population |
| 129. | EUCTR2021-005914-33-AT | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes - Study to Evaluate Elx/Tez/Iva Long-term Safety and Efficacy in Subjects Without F508del. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-AT</a> | A1 andere Population |
| 130. | EUCTR2021-005914-33-SE | A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes - Study to Evaluate Elx/Tez/Iva Long-term Safety and Efficacy in Subjects Without F508del. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-SE</a> | A1 andere Population |

| Nr.  | Studien-ID  | Titel   | Ausschlussgrund       |
|------|-------------|---|-----------------------|
| 131. | NCT05519020 | Exploring Adherence to Preventative Inhaled Therapy and Outcomes for People With Cystic Fibrosis Who Take Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519020">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519020</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 132. | NCT05576324 | Effect of the CFTR-modulating Triple Therapy Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor on Numerical Distribution in Peripheral Mononuclear Immune Cells Derived From Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576324">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576324</a> | A5 anderer Studientyp |
| 133. | NCT05599230 | Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599230">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599230</a>  | A5 anderer Studientyp |
| 134. | NCT05675592 | Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675592">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675592</a>  | A1 andere Population  |
| 135. | NCT05699148 | Gut Imaging for Function and Transit in Cystic Fibrosis 3 Junior: an Evaluation of Triple Combination Therapy in Children Aged 6 to 11 Years. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699148">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699148</a>  | A1 andere Population  |
| 136. | NCT05743946 | Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946</a>   | A1 andere Population  |
| 137. | NCT05818319 | Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05818319">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05818319</a>   | A1 andere Population  |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel   | Ausschlussgrund       |
|------|------------------------|---|-----------------------|
| 138. | NCT05822102            | Simultaneous quantification of Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquid chromatography. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822102">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822102</a>  | A1 andere Population  |
| 139. | NCT05882357            | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 to Less Than 24 Months of Age. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05882357">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05882357</a>  | A1 andere Population  |
| 140. | NCT05937815            | Monitoring of the Intestine-lung Axis of Cystic Fibrosis Patients Treated With the Combination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Study of the Pulmonary and Gut Microbiota and Inflammation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937815">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937815</a>   | A1 andere Population  |
| 141. | EUCTR2020-005224-12-NL | Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study - Kaftac. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL</a>  | A1 andere Population  |
| 142. | ACTRN12623000595617    | BEAT CF PEx ETI Observations Substudy - collecting information to assess the effect of commencement of ETI therapy, in children aged 6-11 years old, on outcomes including lung function, nutrition, and (CF) related quality of life. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000595617">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000595617</a>                                     | A1 andere Population  |
| 143. | DRKS00023862           | Impact of CFTR-modulation with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the exercise capacity, intestinal and respiratory microbiome, microbial and inflammatory metabolites in cystic fibrosis - IMMProveCFInflammation, Microbiome, Metabolome and physical Performance in Cystic Fibrosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862</a> | A5 anderer Studientyp |

| Nr.  | Studien-ID     | Titel   | Ausschlussgrund       |
|------|----------------|---|-----------------------|
| 144. | ISRCTN14081521 | A randomised open-label trial to assess change in respiratory function for people with cystic fibrosis (pwCF) established on triple combination therapy (Kaftrio™) after rationalisation of nebulised mucoactive therapies (the CF STORM trial). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521</a> | A1 andere Population  |
| 145. | ISRCTN53454974 | Real world clinical outcomes with novel modifier therapy combinations in people with cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974</a>  | A1 andere Population  |
| 146. | ISRCTN72529591 | The changes in sputum and plasma proteome in response to CFTR therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72529591">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72529591</a>   | A5 anderer 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 4-94 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 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-445-111 – weitere Untersuchungen

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|--------------------|---|--|
| <b>Studienziel</b> |   |  |
| <b>2b</b>          | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <p><b>Teil A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der PK von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nach Gabe als Tripel-Kombination.</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> </ul> <p><b>Teil B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <p><b>Teil B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der PK von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> <li>• Beurteilung der Pharmakodynamik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> </ul> |
| <b>Methoden</b>    |   |  |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Unverblindete, multizentrische, zweiteilige (Teil A und Teil B), einarmige Phase III Studie.   |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Protokoll (V2.1 DE – 29.06.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Studiendosis in Teil B</li> <li>• Aktualisierung der Anzahl der aufgenommenen Patienten im Alter von zwei bis drei Jahren</li> <li>• Aktualisiertes Ausschlusskriterium Nr. 1, um zu vermeiden, dass Patienten mit Leberfunktionstest-</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <p>Anomalien im Vorjahr in die Studie aufgenommen werden</p> <p><b>Protokoll (V2.2 DE – 16.09.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass jede medizinisch auffällige Veränderung im Vergleich zu Baseline bei der körperlichen Untersuchung als UE festgehalten wird</li> </ul> <p><b>Protokoll (V3.1 DE – 21.10.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss von Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen oder eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende CFTR-Mutation</li> </ul>  |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                              |   |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Sofern nicht weiter erläutert, gelten die Ein- und Ausschlusskriterien sowohl für Teil A und Teil B.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unterzeichnete Einverständniserklärung durch einen gesetzlich ernannten und bevollmächtigten Vertreter des Patienten (z. B. Elternteil oder gesetzlicher Vormund)</li> <li>2. Patienten (männlich und/oder weiblich) im Alter von 2 bis einschließlich 5 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung</li> <li>3. In <b>Teil A</b> mussten die Patienten <math>\geq 14</math> kg zu Tag 1 wiegen. Bei <b>Teil B</b> mussten Patienten <math>\geq 10</math> kg zum Screening wiegen.</li> <li>4. Durch den Prüfarzt bestätigte CF-Diagnose.</li> <li>5. In <b>Teil A</b>: Patienten, die homozygot für F508del-Mutation oder heterozygot für F508del-Mutation sind und eine MF-Mutation aufweisen, die nicht auf Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor anspricht. In <b>Teil B</b>: Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen oder eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende CFTR-Mutation aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Genotyp sollte beim Screening bestätigt werden. Diese Bewertung muss für Patienten in Teil A, die an Teil B teilnehmen möchten, nicht wiederholt werden.</li> <li>• Liegt das Ergebnis des CFTR-Genotyps nicht vor der ersten Dosis des Studienmedikaments vor, kann ein früherer Laborbericht zur Feststellung der Teilnahmeberechtigung herangezogen werden.</li> </ul> </li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und deren Genotyp beim Screening die Studientauglichkeit nicht bestätigt, müssen aus der Studie ausgeschlossen werden.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Patienten mit stabiler CF-Erkrankung zu Beginn des Behandlungszeitraums nach Einschätzung des Prüfarztes</li> <li>7. Patienten, die bereit waren, eine stabile CF-Medikation (außer CFTR-Modulatoren) bis zum 15. Tag (<b>Teil A</b>) oder bis zur 24. Woche (<b>Teil B</b>) oder falls zutreffend, bis zum Safety-Follow-up, beizubehalten.</li> <li>8. Nach Einschätzung des Prüfarztes waren die Eltern oder Erziehungsberechtigten in der Lage, die Anforderungen, Einschränkungen und Anweisungen des Prüfplans zu verstehen und in der Lage, sicherzustellen, dass der Patient sich an die Studienprozesse halten und voraussichtlich die Studie abschließen würde.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Erkrankungen oder klinische Zustände in der Vorgeschichte, die nach Ansicht des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung von Studienmedikamenten an den Patienten darstellen könnten. Dies schließt Folgendes ein, ist aber nicht darauf beschränkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch signifikante Zirrhose mit oder ohne portale Hypertension</li> <li>• Transplantation eines festen Organs oder hämatologische Transplantation</li> <li>• Krebserkrankung</li> </ul> </li> <li>10. Klinisch bedeutsame Laboranomalien beim Screening, die die Beurteilung der Studie beeinträchtigen oder ein unangemessenes Risiko für den Patienten darstellen würden (nach Einschätzung des Prüfarztes).</li> <li>11. Einer der folgenden abnormen Laborwerte beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &lt;10 g/dL</li> <li>• Gesamtbilirubin, AST oder ALT <math>\geq 2 \times</math> ULN</li> <li>• ALP oder GGT <math>\geq 3 \times</math> ULN</li> <li>• Abnorme Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p style="text-align: right;">≤45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung)</p> <p>12. Eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, PEx oder eine Änderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) für eine Lungenerkrankung innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments).</p> <p>13. Lungeninfektion mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstatus einhergehen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus). Bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine positive Kultur angelegt wurde, wendet der Prüfarzt die folgenden Kriterien an, um festzustellen, ob der Patient frei von Infektionen mit solchen Organismen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei dem Patienten wurde innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung keine positive Atemwegskultur für diese Organismen gefunden.</li> <li>• Der Patient hatte mindestens zwei Atemwegskulturen mit negativem Befund für solche Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung, wobei die erste und die letzte Kultur mindestens 3 Monate auseinander liegen müssen und die letzte Kultur innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung.</li> </ul> <p>14. Eine akute Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der CF steht (z. B. Gastroenteritis), innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (Tag 1).</p> <p>15. Laufende oder frühere Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien zur Untersuchung von Elexacaftor mit oder ohne gleichzeitige Verabreichung mit anderen Studienmedikamenten) innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor dem Screening muss eine Washoutperiode von fünf terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Studienmedikaments oder 28 Tage, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, verstrichen sein.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dauer der verstrichenen Zeit kann länger sein, wenn die örtlichen Vorschriften dies erfordern.<br/><i>Hinweis:</i> Die laufende Teilnahme an einer nicht interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig.</li> </ul> <p>16. Einnahme von Medikamenten mit eingeschränkter Wirkung innerhalb des angegebenen Zeitraums vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>17. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist der Prüfarzt oder ein Sub-Prüfarzt, Forschungsassistent, Apotheker, Studienkoordinator oder sonstiges Personal, dass direkt an der Durchführung der Studie beteiligt ist.</p> <p>18. Nur <b>Teil B:</b> Erhöhte Serum-ALT oder AST <math>\geq 3 \times</math> ULN oder Gesamtbilirubin <math>\geq 2 \times</math> ULN im vorangegangenen Jahr.</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | Multizentrisch mit 7 Zentren in den USA für Teil A und 22 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien für Teil B.  |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.   | <p><b>Teil A (alle Patienten):</b><br/>75 mg Ivacaftor q12h/ 50 mg Tezacaftor qd/ 100 mg Elexacaftor qd zur oralen Verabreichung.<br/>Mit Ausnahme der Screeningphase nehmen die Patienten bis zu 6 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) an Teil A teil.</p> <p><b>Teil B (Patienten <math>\geq 10</math> kg bis <math>&lt; 14</math> kg zu Tag 1):</b><br/>60 mg Ivacaftor qAM, 59,5 mg qPM/40 mg Tezacaftor qd/80 mg Elexacaftor qd zur oralen Verabreichung.</p> <p><b>Teil B (Patienten <math>\geq 14</math> kg zu Tag 1):</b><br/>75 mg Ivacaftor q12h/50 mg Tezacaftor qd/100 mg Elexacaftor qd zur oralen Verabreichung.</p> <p>Mit Ausnahme der Screeningphase nehmen die Patienten bis zu 28 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) an Teil B teil.</p>   |
| <b>6</b>          | Zielkriterien  |  |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. | <p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <p><b>Teil A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung der PK von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nach Gabe als Tripel-Kombination</li> <li>- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten               | <p><b>Teil B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte Teil B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK</li> <li>• Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Anzahl der pulmonalen Exazerbationen und CF-bedingten Krankenhausaufenthalte bis Woche 24.</li> <li>• Absolute Veränderung des Körpergewichts und Körpergewicht z-Score von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Absolute Veränderung der Körpergröße und Körpergröße z-Score von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Absolute Veränderung von IRT im Serum von Baseline bis Woche 24</li> <li>• Bewertung der Medikamentenakzeptanz</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p><b>Protokoll (V3.1 DE – 21.10.2021)</b></p> <p>Ophthalmologische Untersuchungen wurden als Teil des Sicherheitsendpunktes für Teil B entfernt. Medizinisch relevante Befunde werden als Beschreibung von okulären UEs auf der Grundlage der ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse erfasst.</p>   |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |  |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                             | <p>Geplant war die Aufnahme von etwa 14 Patienten in <b>Teil A</b>. Die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde auf der Grundlage der PK von Elexacaftor vorgenommen. Basierend auf der bei Erwachsenen beobachteten Variabilität ermöglichen die Daten von 14 Patienten eine Power von 80%, um ein 95%-KI innerhalb von 60% und 140% des geometrischen Mittelwerts der Clearance für Elexacaftor zu erreichen.</p> <p>Geplant war die Aufnahme von etwa 70 Patienten in <b>Teil B</b>. Dabei sollten mindestens 30 Patienten mit F508del/MF-Mutation und mindestens 15 Patienten mit hF508del-Mutation aufgenommen werden und mindestens 25 Patienten sollten zwischen zwei und drei Jahre alt sein (einschließlich). Die Anzahl der Patienten in Teil B wurde als ausreichend erachtet, um das primäre Sicherheitsziel zu</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | erreichen. Unter der Annahme einer Abbrecherquote von 10% bzw. 20% wurde erwartet, dass etwa 63 bzw. 56 Patienten Teil B abschließen würden. |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch   | Interimsanalysen waren nicht geplant.  |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |  |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Nicht zutreffend, alle Patienten wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht zu Tag 1 ab für Teil B).                          |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Nicht zutreffend, alle Patienten wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht zu Tag 1 ab für Teil B).                          |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Nicht zutreffend, alle Patienten wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht zu Tag 1 ab für Teil B).                          |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Nicht zutreffend, alle Patienten wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht zu Tag 1 ab für Teil B).                          |
| <b>11</b>         | Verblindung   |  |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Nicht zutreffend, unverblindete Studie.  |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Nicht zutreffend, unverblindete Studie.  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><b>Generelle Erwägungen</b></p> <p>Die Daten aus <b>Teil A</b> und <b>Teil B</b> werden getrennt analysiert.</p> <p><b>Kontinuierliche Variablen</b> werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max.</p> <p><b>Kategoriale Variablen</b> werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst.</p> <p><b>Baseline</b> 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><i>Hinweis:</i> In Teil B wurden bei Patienten, die in den 28 Tagen vor dem Screening CFTR-Modulatoren eingenommen haben, die beim Screening erhobenen Daten nicht für die Ableitung der Ausgangswerte für SwCl und LCI<sub>2,5</sub> verwendet.</p> <p>Die <b>absolute Veränderung</b> von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert).</p> <p>Die <b>relative Veränderung</b> von Baseline wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als <math>100\% \times (\text{Post-Baseline-Wert} - \text{Baseline-Wert}) / \text{Baseline-Wert}</math>.</p> <p>Die <b>TE-Periode</b> für Teil A und Teil B umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments im entsprechenden Teil bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder dem Datum des Abschlusses der Studienteilnahme im entsprechenden Teil, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p><b>Ungeplante Visiten:</b> Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In geplanten Visitenfenstern gemäß den festgelegten Regeln für Visitenfenster,</li> <li>• Bei der Ableitung der Baseline und der letzten on-treatment Messung</li> <li>• Bei der Ableitung von Maximal- und Minimalwerten während der TE-Periode sowie von Maximal- und Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode bei Sicherheitsanalysen</li> <li>• Bei der Auflistung der Daten der einzelnen Patienten, sofern zutreffend.</li> </ul> <p><b>Unvollständige/fehlende Daten</b> werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><b>Ausreißer:</b> Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <p><b>Analysepopulationen</b></p> <p>Das <b>All Subjects Set</b> umfasst alle Patienten, die eingeschlossen wurden oder Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für Patientenlistings und die Tabellen zur Disposition verwendet.</p> <p>Das <b>Safety Set</b> umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet.</p> <p>Das <b>Full Analysis Set</b> umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine CFTR-Mutation aufweisen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Demografie, der Baseline-Charakteristika, und für die Analyse der Wirksamkeits- und Pharmakodynamik-Endpunkte verwendet.</p> <p><b>Analysemethoden</b></p> <p>Die Analyse der absoluten Veränderung von Baseline bis Woche 24 erfolgt mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die Visite als festen Effekt, sowie den jeweiligen Baseline-Wert des untersuchten Endpunkts und den Genotyp als Kovariablen. Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.</p> |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen  | <p>Die absolute Veränderung des SwCl-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24 wurde für die folgenden Untergruppen im FAS analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotyp (F508del/MF-Mutation, hF508del-Mutation).</li> </ul> <p>Post-hoc wurde diese Subgruppenanalyse auch für LCI<sub>2,5</sub> durchgeführt.</p>  |
| <b>Resultate</b>  |  |   |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  | Siehe Flow-Chart.   |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>Teil A:<br/>a), b), c): n=18</p> <p>Teil B:<br/>a), b), c): n=75</p>   |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|---|--|--|
| <b>13b</b>  | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart.  |
| <b>14</b>   | Aufnahme / Rekrutierung  |  |
| <b>14a</b>  | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                 | <b>Teil A:</b><br>Studieninitiierung: 19.11.2020<br>Studienende: 05.03.2021<br><br><b>Teil B:</b><br>Studieninitiierung: 19.07.2021<br>Studienende: 03.06.2022 |
| <b>14b</b>  | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie wurde planmäßig nach Erreichen der vorgesehenen Behandlungsdauer beendet.   |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b><br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |

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

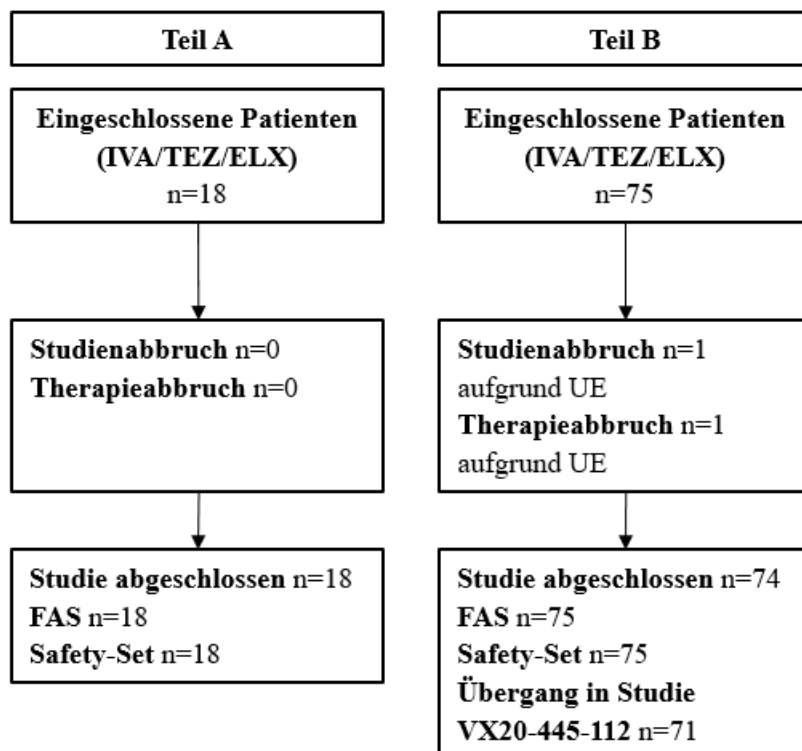


Abbildung 4-15: Flow-Chart der Studie VX20-445-111 – weitere Untersuchungen



Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-445-112 – weitere Untersuchungen

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|--------------------|---|--|
| <b>Studienziel</b> |   |  |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p><b>Primäres Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten mit CF ab 2 Jahren</li> </ul> <p><b>Sekundäres Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Langzeitwirksamkeit und Pharmakodynamik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> </ul>   |
| <b>Methoden</b>    |   |  |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Unverblindete, multizentrische, einarmige und zweiteilige (Teil A und Teil B) Phase III Studie; Verlängerungsstudie der Studie VX20-445-111.   |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Protokoll (V2.1 DE – 24.08.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dosierung von Ivacaftor für Patienten <math>\geq 10</math> kg bis <math>&lt; 14</math> kg wurde angepasst</li> <li>• Patienten, die im Laufe der Studie ein Alter von 6 Jahren erreichen, können die Studienmedikation in Tablettenform erhalten</li> <li>• Aktualisierung der Ausschlusskriterien bezüglich Sicherheit</li> </ul> <p><b>Protokoll (V3.1 DE – 08.11.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsdauer von 96 Wochen auf 192 Wochen verlängert (durch Hinzufügen von Teil B)</li> <li>• Für Patienten, die ein Alter von 6 Jahren und ein Gewicht <math>\geq 30</math> kg erreichten, wurde die dem Label entsprechende Dosierung hinzugefügt</li> <li>• Studienpopulation wurde der Ausgangsstudie angepasst, d. h. Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen oder eine auf IVA/TEZ/ELX-ansprechende CFTR-Mutation aufweisen</li> </ul> <p><b>Protokoll (V3.2 DE – 04.03.2022)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass die Gabe von Ivacaftor etwa 12 Stunden nach der Gabe von IVA/TEZ/ELX erfolgt</li> </ul> <p><b>Protokoll (V4.1 DE – 07.07.2022)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spirometrische Untersuchungen für Patienten ab einem Alter von 5 Jahren wurden hinzugefügt</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
| 4                 | Probanden / Patienten                              |  |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Teil A</b></p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der gesetzliche Vertreter oder Vormund des Patienten unterzeichnet und datiert eine Einwilligungserklärung</li> <li>2. Nach Einschätzung des Prüfarztes muss der gesetzliche Vertreter oder Vormund in der Lage sein, die Anforderungen, Einschränkungen und Anweisungen des Prüfplans zu verstehen und der gesetzliche Vertreter oder Vormund sollte in der Lage sein, sicherzustellen, dass der Prüfungsteilnehmer die Studie wie geplant durchführt und wahrscheinlich auch abschließen wird.</li> <li>3. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Vorgängerstudie wurde nicht zurückgezogen.</li> <li>4. Erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abgeschlossene Behandlung mit dem Studienmedikament in der Vorgängerstudie oder</li> <li>• Unterbrechung(en) des Studienmedikaments in der Vorgängerstudie, aber kein dauerhaftes Absetzen des Studienmedikaments und Abschluss der Studienbesuche bis zum letzten geplanten Besuch des Behandlungszeitraums der Vorgängerstudie.</li> </ul> </li> <li>5. Bereitschaft, eine stabile CF-Behandlung bis zum Abschluss der Studienteilnahme beizubehalten.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorgeschichte einer Krankheit oder eines klinischen Zustands, der die Ergebnisse der Studie verfälschen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung von Studienmedikamenten an den Patienten darstellen könnte. Dies beinhaltet, ist aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch signifikante Leberzirrhose mit oder ohne portale Hypertension;</li> <li>• Transplantation eines festen Organs oder hämatologische Transplantation</li> <li>• Krebserkrankungen.</li> </ul> </li> <li>2. Vorgeschichte von Arzneimittelunverträglichkeiten in der Vorgängerstudie, die ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen würden (z. B. Patienten mit einer Allergie oder Überempfindlichkeit gegen das Studienmedikament).</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>3. Derzeitige Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie als der Vorgängerstudie. Die Teilnahme an einer nicht interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien, Registerstudien und Studien, die Blutentnahmen ohne Verabreichung von Studienmedikamenten erfordern) und das Screening für eine andere Studie des Sponsors sind zulässig.</p> <p>4. Vorgeschichte schlechter Compliance in der Vorgängerstudie nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>5. Einnahme von nicht erlaubten Arzneimitteln (außer bei Therapieunterbrechung der Studienmedikation)</p> <p>6. Der Prüfungsteilnehmer oder ein naher Verwandter des Prüfungsteilnehmers ist der Prüfarzt oder ein Sub-Prüfarzt, Forschungsassistent, Apotheker, Prüfungskoordinator oder sonstiges Personal, das unmittelbar an der Durchführung der Prüfung an diesem Standort beteiligt ist.</p> <p><b>Teil B</b></p> <p><b>Einschlusskriterien (hinzukommend zu denen von Teil A):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Zustimmung wurde in Teil A nicht zurückgezogen</li> <li>2. Erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abgeschlossene Behandlung mit Studienmedikament in Teil A oder</li> <li>• Unterbrechung(en) der Behandlung mit dem Studienmedikament in Teil A, aber kein dauerhaftes Absetzen und Abschluss der Studienbesuche bis zum letzten geplanten Besuch des Behandlungszeitraums von Teil A.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien (hinzukommend zu denen von Teil A):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorgeschichte schlechter Compliance in Teil A</li> <li>2. Vorgeschichte von Arzneimittelunverträglichkeiten in Teil A, die ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen würden (z. B. Patienten mit einer Allergie oder Überempfindlichkeit gegen das Studienmedikament).</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung   |   |
| 5                 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>   | <p>Patienten, die Teil A abschließen, haben die Möglichkeit, sich für weitere 96 Wochen für Teil B anzumelden.</p> <p>Die Patienten erhalten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den folgenden Dosierungen, basierend auf ihrem Gewicht an Teil A Tag 1 und Teil B Tag 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>≥10 kg bis &lt;14 kg:</b> 60 mg Ivacaftor qAM, 59,5 mg qPM/40 mg Tezacaftor qd/80 mg Elexacaftor qd zur oralen Verabreichung</li> <li>- <b>≥14 kg bis &lt;30 kg:</b> 75 mg Ivacaftor q12h/50 mg Tezacaftor qd/100 mg Elexacaftor qd zur oralen Verabreichung</li> <li>- <b>≥30 kg und ≥6 Jahre:</b> 150 mg Ivacaftor q12h/ 100 mg Tezacaftor qd/ 200 mg Elexacaftor qd zur oralen Verabreichung</li> </ul> <p>Wenn ein Patient mit einem Gewicht von ≥10 kg bis &lt;14 kg in Teil A oder Teil B eintritt und anschließend bei zwei aufeinanderfolgenden Klinikbesuchen (außer außerplanmäßige Besuche) ≥14 kg wiegt, erhält der Patient für den Rest der Studie, beginnend mit dem zweiten Besuch, bei dem das Gewicht des Patienten ≥14 kg beträgt, die höhere Dosis.</p> <p>Patienten, die während der Teilnahme an der Studie das 6. Lebensjahr vollendet haben und &lt;30 kg wiegen, erhalten die Studienmedikation in Tablettenform anstelle von Granulat, wenn sie in der Lage sind, Tabletten zu schlucken.</p> <p>Wenn ein Patient mit einem Gewicht von &lt;30 kg in Teil A oder Teil B eintritt und anschließend ≥6 Jahre alt wird und bei zwei aufeinanderfolgenden Klinikbesuchen ≥30 kg wiegt, erhält der Patient für den Rest der Studie, beginnend mit dem zweiten Besuch, bei dem das Gewicht des Patienten ≥30 kg beträgt, die höhere Dosis.</p> |
| 6                 | Zielkriterien   |   |
| 6a                | <p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration.</li> <li>• Absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub></li> <li>• Absolute Veränderung des Körpergewichts und Körpergewicht z-Score</li> <li>• Absolute Veränderung der Körpergröße und Körpergröße z-Score</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung des BMI und BMI z-Score</li> <li>• Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1</li> <li>• Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin</li> <li>• Absolute Veränderung von IRT im Serum</li> <li>• Absolute Veränderung von FEV<sub>1</sub>%</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung   | <b>Protokoll (V3.1 DE – 8.11.2021)</b><br>Ophthalmologische Untersuchungen wurden als Teil des Sicherheitsendpunkts für diese Studie entfernt.   |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |  |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | Patienten, die die Vorgängerstudie VX20-445-111 Teil B abschließen und die Zulassungskriterien erfüllen, können an der Studie teilnehmen. Es wird erwartet, dass etwa 70 Patienten in diese offene Studie aufgenommen werden.  |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch   | Zwischenanalysen können jederzeit nach dem Ermessen des Sponsors durchgeführt werden.  |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |  |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Nicht zutreffend, alle Patienten wurden identisch behandelt.   |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Nicht zutreffend, alle Patienten wurden identisch behandelt.   |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br><br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Nicht zutreffend, alle Patienten wurden identisch behandelt.   |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br><br>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, alle Patienten wurden identisch behandelt.   |
| <b>11</b>         | Verblindung   |  |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die  | Nicht zutreffend, unverblindete Studie.  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? |  |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                 | Nicht zutreffend, unverblindete Studie.  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |  |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                   | <p><b>Generelle Erwägungen</b><br/>Die Daten aus <b>Teil A</b> und <b>Teil B</b> werden getrennt analysiert.</p> <p><b>Kontinuierliche Variablen</b> werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max.</p> <p><b>Kategoriale Variablen</b> werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst.</p> <p><b>Baseline</b> wird, sofern nicht anders angegeben, als der Ausgangswert der übergeordneten Studie definiert.</p> <p>Die <b>absolute Veränderung</b> von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert).</p> <p>Die <b>TE-Periode</b> für jeden Teil umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Abschluss der Studienteilnahme an dem entsprechenden Teil, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p><b>Analysepopulationen</b><br/>Das <b>Open-label All Subjects Set</b> für Teil A oder Teil B ist definiert als alle Patienten, die in den entsprechenden Teil der Studie eingeschrieben waren (definiert als Patienten mit Daten in der entsprechenden klinischen Datenbank). Dieser Analysesatz wird, sofern nicht anders angegeben, für die Auflistung der Daten der einzelnen Patienten und für die Übersichtstabellen zur Verabreichung verwendet.</p> <p>Das <b>Open-label Full Analysis Set (OL-FAS)</b> für Teil A oder Teil B ist definiert als alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments im entsprechenden Teil der Studie erhalten haben. Das OL-FAS wird für die Zusammenfassung der demografischen Daten der Patienten und der Ausgangsmerkmale sowie für alle Wirksamkeitsanalysen verwendet, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Das <b>Open-Label Safety Set (OL-SS)</b> für Teil A oder Teil B ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments im entsprechenden Teil der Studie erhalten haben. Das OL-SS wird für alle</p> |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|---|--|---|
|   |  | <p>Sicherheitsanalysen verwendet, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><b>Analysemethoden</b><br/>Die Analyse der absoluten Veränderung von Baseline erfolgt mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die Visite als festen Effekt, sowie den jeweiligen Baseline-Wert des untersuchten Endpunkts und den Genotyp als Kovariablen.</p> <p>Darüber hinaus wird eine Zusammenfassung der beobachteten Werte und der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert auf der Grundlage des OL-FAS für jeden Teil bereitgestellt.</p> |
| <b>12b</b>  | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen  | Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Geschlecht war für den Hautausschlag (UE von besonderem Interesse) präspezifiziert.   |
| <b>Resultate</b>  |  |   |
| <b>13</b>   | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  | Siehe Flow-Chart  |
| <b>13a</b>  | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) 71 (Einschluss in die Studie)<br>b) 70<br>c) 70  |
| <b>13b</b>  | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | Siehe Flow-Chart  |
| <b>14</b>   | Aufnahme / Rekrutierung  |   |
| <b>14a</b>  | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung   | Studieninitiierung: in Anschluss an Studie VX20-445-111<br>Datenschnitt der Interimsanalyse: zu Woche 48  |
| <b>14b</b>  | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie ist derzeit noch laufend.  |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b><br>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |   |

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

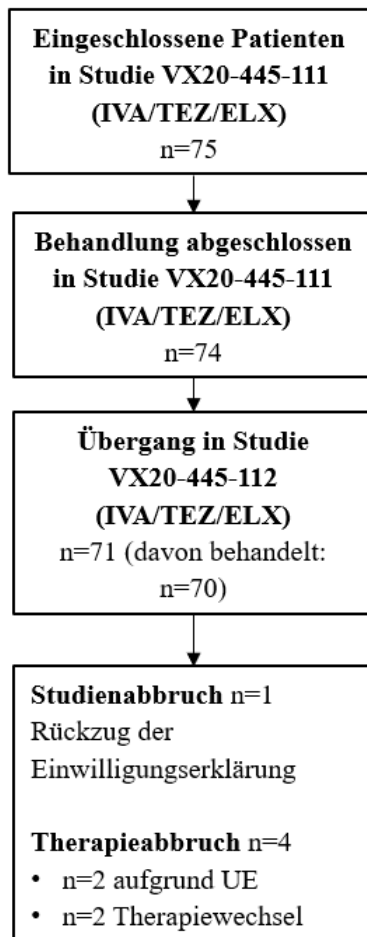


Abbildung 4-16: Flow-Chart der Studie VX20-445-112 – weitere Untersuchungen



**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 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-445-111

**Studie: VX20-445-111**

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

| Genauere 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:****Endpunkt:**

- Morbidität: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub>
- Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter
  - absolute Veränderung des BMI
  - absolute Veränderung des BMI z-Score
  - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
  - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1
- Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin
- Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum
- Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum
- Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum
- Morbidität: pulmonale Exazerbationen
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation
- Mortalität: Anzahl der Todesfälle
- Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patienten mit UE
  - Anzahl der Patienten mit SUE
  - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad  $\geq 3$ )
  - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Häufige UE nach SOC und PT
  - Häufige SUE nach SOC und PT
  - Häufige schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:
  - erhöhte Transaminasewerte
  - Hautausschlag
  - infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

**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

---

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-445-112

**Studie: VX20-445-112**

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

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
| Studienprotokoll              | 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:****Endpunkt:**

- Morbidität: absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub>
- Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter
  - absolute Veränderung des BMI
  - absolute Veränderung des BMI z-Score
  - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
  - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1
- Morbidität: absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin
- Morbidität: absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum
- Morbidität: absolute Veränderung der Lipase im Serum
- Morbidität: absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum
- Morbidität: pulmonale Exazerbationen
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation
- Mortalität: Anzahl der Todesfälle
- Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patienten mit UE
  - Anzahl der Patienten mit SUE
  - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad  $\geq 3$ )
  - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Häufige UE nach SOC und PT
  - Häufige SUE nach SOC und PT
  - Häufige schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
- Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:
  - erhöhte Transaminasewerte
  - Hautausschlag
  - infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---



---



**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

**8. 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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

---

2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

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

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

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

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

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

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

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---



**Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen zu Studie VX20-445-111**

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 1 of 2

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.1.1.1.1

Summary of Duration of Observation (Weeks) per Efficacy Endpoint for F/MF - Part B  
Full Analysis Set

| Duration of observation (weeks) | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|---------------------------------|-----------------------|
| Overall study observation time  |                       |
| n                               | 52                    |
| Mean (SD)                       | 24.48 (1.33)          |
| Median                          | 24.29                 |
| Min, Max                        | 20.43, 28.43          |
| LCI <sub>2.5</sub>              |                       |
| n                               | 43                    |
| Mean (SD)                       | 23.00 (3.51)          |
| Median                          | 24.14                 |
| Min, Max                        | 11.43, 25.43          |
| Sweat chloride (mmol/L)         |                       |
| n                               | 48                    |
| Mean (SD)                       | 22.44 (5.28)          |
| Median                          | 24.14                 |
| Min, Max                        | 0.14, 24.86           |
| BMI z-score                     |                       |
| n                               | 52                    |
| Mean (SD)                       | 24.23 (0.95)          |
| Median                          | 24.29                 |
| Min, Max                        | 20.43, 27.86          |
| Weight z-score                  |                       |
| n                               | 52                    |
| Mean (SD)                       | 24.23 (0.95)          |
| Median                          | 24.29                 |
| Min, Max                        | 20.43, 27.86          |

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7.

- For sweat chloride, observation duration is derived from dates of evaluable results. For LCI<sub>2.5</sub>, observation duration is derived from dates of accepted multiple breath washout results.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-dur-obst-eff-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:12

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 2

Table 2.1.1.1.1  
 Summary of Duration of Observation (Weeks) per Efficacy Endpoint for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

| Duration of observation (weeks)                 | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|---|-----------------------|
| <b>Height z-score</b>                           |                       |
| n   | 52                    |
| Mean (SD)                                       | 24.23 (0.95)          |
| Median  | 24.29                 |
| Min, Max  | 20.43, 27.86          |
| <b>Fecal elastase-1 levels (mg/kg)</b>          |                       |
| n   | 51                    |
| Mean (SD)                                       | 19.77 (7.21)          |
| Median  | 23.86                 |
| Min, Max  | 4.14, 24.86           |
| <b>Fecal calprotectin levels (mg/kg)</b>        |                       |
| n   | 51                    |
| Mean (SD)                                       | 19.77 (7.21)          |
| Median  | 23.86                 |
| Min, Max  | 4.14, 24.86           |
| <b>Immunoreactive trypsinogen levels (ug/L)</b> |                       |
| n   | 52                    |
| Mean (SD)                                       | 23.18 (3.36)          |
| Median  | 24.29                 |
| Min, Max  | 11.43, 24.86          |
| <b>Pulmonary exacerbation</b>                   |                       |
| n   | 52                    |
| Mean (SD)                                       | 24.16 (0.73)          |
| Median  | 24.29                 |
| Min, Max  | 20.43, 25.86          |

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7.  
 - For sweat chloride, observation duration is derived from dates of evaluable results. For LCI<sub>2.5</sub>, observation duration is derived from dates of accepted multiple breath washout results.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-dur-obst-eff-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:12

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.1.1.2  
 Summary of Duration of Observation (Weeks) per Safety Endpoint for F/MF - Part B  
 Safety Set

| Duration of observation (weeks) | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|---------------------------------|-----------------------|
| <b>Lipase (U/L)</b>             |                       |
| n                               | 52                    |
| Mean (SD)                       | 24.06 (1.54)          |
| Median                          | 24.21                 |
| Min, Max                        | 15.43, 27.86          |
| <b>Amylase (U/L)</b>            |                       |
| n                               | 52                    |
| Mean (SD)                       | 24.06 (1.54)          |
| Median                          | 24.21                 |
| Min, Max                        | 15.43, 27.86          |
| <b>Safety</b>                   |                       |
| n                               | 52                    |
| Mean (SD)                       | 24.17 (2.57)          |
| Median                          | 24.29                 |
| Min, Max                        | 8.57, 28.14           |

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-dur-obst-saf-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:13

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 2

Table 2.1.1.2

Subject Demographics for F/MF - Part B

Full Analysis Set

|   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|---|-----------------------|
| Sex, n (%)                                |                       |
| Male                                      | 30 (57.69)            |
| Female                                    | 22 (42.31)            |
| Age group at screening, n (%)             |                       |
| ≥2 to <3 years                            | 8 (15.38)             |
| ≥3 to <4 years                            | 17 (32.69)            |
| ≥4 to <5 years                            | 18 (34.62)            |
| ≥5 to <6 years                            | 9 (17.31)             |
| Age at baseline (years)                   |                       |
| n   | 52                    |
| Mean (SD)                                 | 4.09 (1.02)           |
| Median                                    | 4.14                  |
| Min, Max                                  | 2.14, 5.98            |
| Ethnicity, n (%)                          |                       |
| Hispanic or Latino                        | 5 (9.62)              |
| Not Hispanic or Latino                    | 44 (84.62)            |
| Not collected per local regulations       | 3 (5.77)              |
| Race, n (%)                               |                       |
| White                                     | 48 (92.31)            |
| Black or African American                 | 2 (3.85)              |
| Asian                                     | 0                     |
| American Indian or Alaska Native          | 0                     |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0                     |
| Other                                     | 0                     |
| Not collected per local regulations       | 3 (5.77)              |

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- If a subject is reported to have multiple races, then the subject is counted for each race reported.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-dm-demo-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:13

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 2

Table 2.1.1.2  
 Subject Demographics for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                          | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|--------------------------|-----------------------|
| Geographic Region, n (%) |                       |
| North America            | 33 (63.46)            |
| Europe and Australia     | 19 (36.54)            |

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - If a subject is reported to have multiple races, then the subject is counted for each race reported.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-dm-demo-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:13

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 3

Table 2.1.1.3  
 Baseline Characteristics for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                     | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|---------------------|-----------------------|
| Weight group, n (%) |                       |
| <14 kg              | 9 (17.31)             |
| ≥14 kg              | 43 (82.69)            |
| Weight (kg)         |                       |
| n                   | 52                    |
| Mean (SD)           | 16.45 (3.04)          |
| Median              | 16.40                 |
| Min, Max            | 10.80, 26.00          |
| Weight z-score      |                       |
| n                   | 52                    |
| Mean (SD)           | -0.07 (0.92)          |
| Median              | -0.07                 |
| Min, Max            | -2.62, 2.23           |
| Height (cm)         |                       |
| n                   | 52                    |
| Mean (SD)           | 101.87 (9.17)         |
| Median              | 100.75                |
| Min, Max            | 83.90, 125.50         |
| Height z-score      |                       |
| n                   | 52                    |
| Mean (SD)           | -0.05 (1.18)          |
| Median              | -0.24                 |
| Min, Max            | -3.11, 3.58           |

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - BMI: Body Mass Index = Weight/(Height\*Height) (kg/m<sup>2</sup>).  
 - Z-scores are calculated using National Center for Health Statistics growth charts.  
 - [a]: for subjects in the FAS who have performed MBW as an assessment at least once.  
 - \*: Includes medications administered during the 56 days before the first dose of study drug in Part B.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-dm-blchar-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:13

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 3

Table 2.1.1.3  
 Baseline Characteristics for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                                     | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-------------------------------------|-----------------------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )            |                       |
| n                                   | 52                    |
| Mean (SD)                           | 15.75 (0.98)          |
| Median                              | 15.65                 |
| Min, Max                            | 13.98, 18.56          |
| BMI z-score                         |                       |
| n                                   | 52                    |
| Mean (SD)                           | 0.05 (0.77)           |
| Median                              | 0.04                  |
| Min, Max                            | -1.58, 1.58           |
| Sweat chloride (mmol/L) at baseline |                       |
| n                                   | 49                    |
| Mean (SD)                           | 100.80 (12.00)        |
| Median                              | 104.00                |
| Min, Max                            | 58.00, 115.00         |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline [a]  |                       |
| n                                   | 34                    |
| Mean (SD)                           | 8.53 (1.56)           |
| Median                              | 7.97                  |
| Min, Max                            | 6.81, 12.47           |
| Prior use of dornase alfa*, n (%)   |                       |
| Yes                                 | 22 (42.31)            |
| No                                  | 30 (57.69)            |
| Prior use of azithromycin*, n (%)   |                       |
| Yes                                 | 7 (13.46)             |
| No                                  | 45 (86.54)            |

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- BMI: Body Mass Index = Weight/(Height\*Height) (kg/m<sup>2</sup>).

- Z-scores are calculated using National Center for Health Statistics growth charts.

- [a]: for subjects in the FAS who have performed MBW as an assessment at least once.

- \*: Includes medications administered during the 56 days before the first dose of study drug in Part B.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-dm-blchar-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:13



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 3

Table 2.1.1.3  
 Baseline Characteristics for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|--|-----------------------|
| Prior use of inhaled antibiotic*, n (%)  |                       |
| Yes  | 6 (11.54)             |
| No   | 46 (88.46)            |
| Prior use of any bronchodilator*, n (%)  |                       |
| Yes  | 33 (63.46)            |
| No   | 19 (36.54)            |
| Prior use of any inhaled bronchodilator*, n (%)                                |                       |
| Yes  | 33 (63.46)            |
| No   | 19 (36.54)            |
| Prior use of any inhaled hypertonic saline*, n (%)                             |                       |
| Yes  | 23 (44.23)            |
| No   | 29 (55.77)            |
| Infection with Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening, n (%) |                       |
| Positive   | 9 (17.31)             |
| Negative   | 43 (82.69)            |

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - BMI: Body Mass Index = Weight/(Height\*Height) (kg/m<sup>2</sup>).  
 - Z-scores are calculated using National Center for Health Statistics growth charts.  
 - [a]: for subjects in the FAS who have performed MBW as an assessment at least once.  
 - \*: Includes medications administered during the 56 days before the first dose of study drug in Part B.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-dm-blchar-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:13





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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.3.1  
 Summary of Patients with Ongoing Physiotherapies at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

|                              | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|------------------------------|--------------------------------|
| Baseline, N1                 | 52                             |
| Subjects with 0 ongoing PT   | 20 (38.46)                     |
| Subjects with 1 ongoing PT   | 31 (59.62)                     |
| Subjects with ≥ 2 ongoing PT | 1 (1.92)                       |
| Week 24, N1                  | 51                             |
| Subjects with 0 ongoing PT   | 19 (37.25)                     |
| Subjects with 1 ongoing PT   | 31 (60.78)                     |
| Subjects with ≥ 2 ongoing PT | 1 (1.96)                       |

- PT: Physiotherapies refer to the non-pharmacological treatments with preferred names of "Positive expiratory pressure therapy", "Airway secretion clearance therapy", "Positive end-expiratory pressure", or "Physiotherapy chest".  
 - The ongoing physiotherapy at baseline is defined as a physiotherapy whose start date is prior to first dose date and (the end date is ≥ first dose date or end date is missing).  
 - The ongoing physiotherapy at Week 24 is defined as a physiotherapy whose start date is prior to Week 24 visit date and (the end date is ≥ Week 24 visit date or end date is missing).  
 - N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-pr-bl-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:14

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.3.2  
 Summary of Patients with Physiotherapies during the Study for F/MF - Part B  
 Safety Set

|   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|---|--------------------------------|
| All subjects  | 52                             |
| Subjects with 0 PT                                  | 19 (36.54)                     |
| Subjects with 1 PT                                  | 32 (61.54)                     |
| Subjects with ≥ 2 PT                                | 1 (1.92)                       |
| Subjects with 0 ongoing physiotherapies at baseline | 20                             |
| Subjects with 0 PT                                  | 19 (95.00)                     |
| Subjects with 1 PT                                  | 1 (5.00)                       |
| Subjects with ≥ 2 PT                                | 0                              |

- PT: Physiotherapies refer to the non-pharmacological treatments with preferred names of "Positive expiratory pressure therapy", "Airway secretion clearance therapy", "Positive end-expiratory pressure", or "Physiotherapy chest".  
 - Physiotherapies during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and (end date ≥ first dose date or end date is missing).  
 - The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-pr-study-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:15

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.4.1  
 Summary of Patients with Ongoing Inhaled Medications at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

|                              | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|------------------------------|--------------------------------|
| Baseline, N1                 | 52                             |
| Subjects with 0 ongoing IM   | 13 (25.00)                     |
| Subjects with 1 ongoing IM   | 10 (19.23)                     |
| Subjects with ≥ 2 ongoing IM | 29 (55.77)                     |
| Week 24, N1                  | 51                             |
| Subjects with 0 ongoing IM   | 12 (23.53)                     |
| Subjects with 1 ongoing IM   | 11 (21.57)                     |
| Subjects with ≥ 2 ongoing IM | 28 (54.90)                     |

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB) and for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".  
 - The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and (end date ≥ first dose date or end date is missing).  
 - The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and (the end date ≥ Week 24 visit date or end date is missing).  
 - N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-cm-im-bl-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:15

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.4.2  
 Summary of Patients with Inhaled Medications during the Study for F/MF - Part B  
 Safety Set

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| All subjects   | 52                             |
| Subjects with 0 IM                                     | 10 (19.23)                     |
| Subjects with 1 IM                                     | 12 (23.08)                     |
| Subjects with ≥ 2 IM                                   | 30 (57.69)                     |
| Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline | 13                             |
| Subjects with 0 IM                                     | 10 (76.92)                     |
| Subjects with 1 IM                                     | 2 (15.38)                      |
| Subjects with ≥ 2 IM                                   | 1 (7.69)                       |

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB) and for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".  
 - IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and (end date ≥ first dose date or end date is missing).  
 - The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-cm-im-study-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:15

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.4.3  
 Summary of Patients with Ongoing Inhaled Medications for Mucolytics at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

|                              | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|------------------------------|--------------------------------|
| Baseline, N1                 | 52                             |
| Subjects with 0 ongoing IM   | 20 (38.46)                     |
| Subjects with 1 ongoing IM   | 18 (34.62)                     |
| Subjects with ≥ 2 ongoing IM | 14 (26.92)                     |
| Week 24, N1                  | 51                             |
| Subjects with 0 ongoing IM   | 21 (41.18)                     |
| Subjects with 1 ongoing IM   | 16 (31.37)                     |
| Subjects with ≥ 2 ongoing IM | 14 (27.45)                     |

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".  
 - The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and (end date ≥ first dose date or end date is missing).  
 - The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and (the end date ≥ Week 24 visit date or end date is missing).  
 - N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-cm-im-muc-bl-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:16



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.4.4  
 Summary of Patients with Inhaled Medications for Mucolytics during the Study for F/MF - Part B  
 Safety Set

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| All subjects   | 52                             |
| Subjects with 0 IM                                     | 19 (36.54)                     |
| Subjects with 1 IM                                     | 18 (34.62)                     |
| Subjects with ≥ 2 IM                                   | 15 (28.85)                     |
| Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline | 20                             |
| Subjects with 0 IM                                     | 19 (95.00)                     |
| Subjects with 1 IM                                     | 0                              |
| Subjects with ≥ 2 IM                                   | 1 (5.00)                       |

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".  
 - IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and (end date ≥ first dose date or end date is missing).  
 - The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-cm-im-muc-study-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:16

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.4.5  
 Summary of Patients with Ongoing Inhaled Medications for Obstructive Airway Disease at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

|                              | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|------------------------------|--------------------------------|
| Baseline, N1                 | 52                             |
| Subjects with 0 ongoing IM   | 19 (36.54)                     |
| Subjects with 1 ongoing IM   | 22 (42.31)                     |
| Subjects with ≥ 2 ongoing IM | 11 (21.15)                     |
| Week 24, N1                  | 51                             |
| Subjects with 0 ongoing IM   | 18 (35.29)                     |
| Subjects with 1 ongoing IM   | 24 (47.06)                     |
| Subjects with ≥ 2 ongoing IM | 9 (17.65)                      |

- IM: Inhaled medications refer to those medications for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".  
 - The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and (end date ≥ first dose date or end date is missing).  
 - The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and (the end date ≥ Week 24 visit date or end date is missing).  
 - N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-cm-im-obs-bl-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:16

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.4.6  
 Summary of Patients with Inhaled Medications for Obstructive Airway Disease during the Study for F/MF - Part B  
 Safety Set

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| All subjects   | 52                             |
| Subjects with 0 IM                                     | 16 (30.77)                     |
| Subjects with 1 IM                                     | 25 (48.08)                     |
| Subjects with ≥ 2 IM                                   | 11 (21.15)                     |
| Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline | 19                             |
| Subjects with 0 IM                                     | 16 (84.21)                     |
| Subjects with 1 IM                                     | 3 (15.79)                      |
| Subjects with ≥ 2 IM                                   | 0                              |

- IM: Inhaled medications refer to those medications for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".  
 - IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and (end date ≥ first dose date or end date is missing).  
 - The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-cm-im-obs-study-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:17

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.1.5.1  
 Summary of Patients with Ongoing CF-related Medications at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

|   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|---|--------------------------------|
| Baseline, N1                                    | 52                             |
| Subjects with 0 ongoing CF-related medications  | 0                              |
| Subjects with 1 ongoing CF-related medications  | 6 (11.54)                      |
| Subjects with 2 ongoing CF-related medications  | 10 (19.23)                     |
| Subjects with 3 ongoing CF-related medications  | 11 (21.15)                     |
| Subjects with 4 ongoing CF-related medications  | 9 (17.31)                      |
| Subjects with ≥5 ongoing CF-related medications | 16 (30.77)                     |
| Week 24, N1                                     | 51                             |
| Subjects with 0 ongoing CF-related medications  | 0                              |
| Subjects with 1 ongoing CF-related medications  | 6 (11.76)                      |
| Subjects with 2 ongoing CF-related medications  | 7 (13.73)                      |
| Subjects with 3 ongoing CF-related medications  | 11 (21.57)                     |
| Subjects with 4 ongoing CF-related medications  | 12 (23.53)                     |
| Subjects with ≥5 ongoing CF-related medications | 15 (29.41)                     |

- CF-related medications: CF co-medications are defined as those medications with  
 o ATC level 2 names of "DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES", "DIGESTIVES, INCL. ENZYMES", "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE", "DRUGS USED IN DIABETES", "BILE AND LIVER THERAPY", "GENERAL NUTRIENTS";  
 o or ATC level 3 names of "DRUGS FOR CONSTIPATION", "PROPULSIVES";  
 o or ATC level 4 names of "MUCOLYTICS".

In addition, the route of administration for "DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES" and "MUCOLYTICS" requires to be "RESPIRATORY (INHALATION)" and the route for "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE" requires to be "INTRAMUSCULAR", "INTRAVENOUS", "INTRAVENOUS BOLUS", "NASAL", "ORAL", or "RESPIRATORY (INHALATION)".

- The ongoing CF-related medications at baseline refer to those CF-related medications with start date < first dose date and (end date ≥ first dose date or end date is missing).

- The ongoing CF-related medications at Week 24 refer to those CF-related medications with start date < Week 24 visit date and (the end date ≥ Week 24 visit date or end date is missing).

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-cm-cf-bl-wk24-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:17

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.1  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI<sub>2.5</sub> through Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 34                    |
| Mean (SD)                              | 8.53 (1.56)           |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 32                    |
| Mean (SD)                              | 7.55 (0.77)           |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 26                    |
| Mean (SD)                              | -0.88 (1.44)          |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 33                    |
| LS mean (SE)                           | -0.92 (0.12)          |
| 95% CI of LS mean                      | (-1.16, -0.67)        |
| P-value                                | <0.0001               |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI<sub>2.5</sub> as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 49                    |
| Mean (SD)                              | 100.80 (12.00)        |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 43                    |
| Mean (SD)                              | 48.93 (18.48)         |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 43                    |
| Mean (SD)                              | -51.47 (20.19)        |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 47                    |
| LS mean (SE)                           | -52.68 (2.13)         |
| 95% CI of LS mean                      | (-56.97, -48.39)      |
| P-value                                | <0.0001               |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-sw-mmr-abs-24wks-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:18

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.3  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 15.75 (0.98)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 15.85 (1.09)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 0.10 (0.58)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 52                    |
| LS mean (SE)                      | 0.10 (0.08)           |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.06, 0.26)         |
| P-value                           | 0.2347                |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.4  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 0.05 (0.77)           |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 0.19 (0.77)           |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 0.14 (0.44)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 52                    |
| LS mean (SE)                      | 0.14 (0.06)           |
| 95% CI of LS mean                 | (0.02, 0.26)          |
| P-value                           | 0.0243                |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmiz-wk24-pb-fmf.sas      Creation: 13MAR2023 4:18



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.5  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | -0.07 (0.92)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | -0.02 (0.91)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 0.05 (0.30)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 52                    |
| LS mean (SE)                      | 0.05 (0.04)           |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.04, 0.13)         |
| P-value                           | 0.2729                |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-wtz-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:19

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.6  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | -0.05 (1.18)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | -0.12 (1.11)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | -0.07 (0.22)          |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 52                    |
| LS mean (SE)                      | -0.07 (0.03)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.13, -0.01)        |
| P-value                           | 0.0187                |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-htz-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:19

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.7.1  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 46                    |
| Mean (SD)                         | 22.52 (62.54)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 36                    |
| Mean (SD)                         | 47.61 (104.52)        |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 34                    |
| Mean (SD)                         | 18.79 (46.54)         |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 34                    |
| LS mean (SE)                      | 25.95 (10.69)         |
| 95% CI of LS mean                 | (3.98, 47.92)         |
| P-value                           | 0.0224                |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal elastase-1 levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-fe1-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:19

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.8.1  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 45                    |
| Mean (SD)                         | 280.33 (361.13)       |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 36                    |
| Mean (SD)                         | 179.95 (281.55)       |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | -137.21 (457.94)      |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 33                    |
| LS mean (SE)                      | -96.24 (50.47)        |
| 95% CI of LS mean                 | (-198.87, 6.40)       |
| P-value                           | 0.0652                |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal calprotectin levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-fecal-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:20

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.9.1  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 50                    |
| Mean (SD)                         | 223.71 (335.18)       |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 48                    |
| Mean (SD)                         | 96.94 (122.16)        |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 47                    |
| Mean (SD)                         | -139.60 (289.93)      |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 47                    |
| LS mean (SE)                      | -135.48 (13.03)       |
| 95% CI of LS mean                 | (-161.65, -109.30)    |
| P-value                           | <0.0001               |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline immunoreactive trypsinogen levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-irt-wk24-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:20

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.10.1  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Lipase (U/L) at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 36.15 (66.00)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 50                    |
| Mean (SD)                         | 14.30 (17.76)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 50                    |
| Mean (SD)                         | -21.90 (59.56)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 50                    |
| LS mean (SE)                      | -21.41 (2.21)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-25.85, -16.97)      |
| P-value                           | <0.0001               |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline lipase as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.11.1  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Amylase (U/L) at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 52                    |
| Mean (SD)                         | 72.56 (35.19)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 50                    |
| Mean (SD)                         | 56.80 (22.75)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 50                    |
| Mean (SD)                         | -15.76 (19.78)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 50                    |
| LS mean (SE)                      | -15.70 (1.66)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-19.02, -12.37)      |
| P-value                           | <0.0001               |

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline amylase as covariate.  
 - N/C: model does not converge.





Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.1.13.1  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|                              | ELX/TEZ/IVA |
|------------------------------|-------------|
|                              | N = 52      |
|                              | n (%)       |
| Any Pulmonary Exacerbation   |             |
| Overall                      |             |
| Subjects with Events         | 6 (11.54)   |
| Subjects Censored            | 46 (88.46)  |
| Event-free time (weeks)      |             |
| 75 percent subjects          | -           |
| 50 percent subjects (Median) | -           |
| 25 percent subjects          | -           |

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-tte-24wks-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:22

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 1 of 1

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.1.14.1

Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B  
Full Analysis Set

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 52      |
|  | n (%)       |
| Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization |             |
| Overall  |             |
| Subjects with Events                                 | 0           |
| Subjects Censored                                    | 52 (100.00) |
| Event-free time (weeks)                              |             |
| 75 percent subjects                                  | -           |
| 50 percent subjects (Median)                         | -           |
| 25 percent subjects                                  | -           |

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation requiring hospitalization during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-hosp-tte-24wks-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:22

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated Page 1 of 1  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.1.15.1  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 52      |
|  | n (%)       |
| <b>Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics</b> |             |
| Overall  |             |
| Subjects with Events                                       | 0           |
| Subjects Censored  | 52 (100.00) |
| Event-free time (weeks)                                    |             |
| 75 percent subjects  | -           |
| 50 percent subjects (Median)                               | -           |
| 25 percent subjects  | -           |

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation requiring IV antibiotics during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-iv-tte-24wks-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:22

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.2.1.1  
 Subgroup Factor Test for  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI<sub>2.5</sub> through Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

| Subgroup   | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | 0.6634                         |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | 0.2910                         |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline LCI<sub>2.5</sub> as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI<sub>2.5</sub> through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI<sub>2.5</sub> as covariate.  
- N/C: model does not converge.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lc-mmr-abs-lci25-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:23

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.1.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI<sub>2.5</sub> through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline ≥14 kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI<sub>2.5</sub> as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lc-mmr-abs-lci25-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:23

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.1.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI<sub>2.5</sub> through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 20                    |
| Mean (SD)                              | 8.32 (1.30)           |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 20                    |
| Mean (SD)                              | 7.42 (0.73)           |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 15                    |
| Mean (SD)                              | -0.68 (1.15)          |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 19                    |
| LS mean (SE)                           | -0.95 (0.15)          |
| 95% CI of LS mean                      | (-1.26, -0.64)        |
| P-value                                | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI<sub>2.5</sub> as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lc-mmr-abs-lci25-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:23

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.1.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI<sub>2.5</sub> through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 14                    |
| Mean (SD)                              | 8.83 (1.87)           |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 12                    |
| Mean (SD)                              | 7.76 (0.81)           |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 11                    |
| Mean (SD)                              | -1.17 (1.78)          |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 14                    |
| LS mean (SE)                           | -0.82 (0.23)          |
| 95% CI of LS mean                      | (-1.31, -0.32)        |
| P-value                                | 0.0036                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI<sub>2.5</sub> as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lc-mmr-abs-lci25-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:23



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.1.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI<sub>2.5</sub> through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 17                    |
| Mean (SD)                              | 7.39 (0.33)           |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 15                    |
| Mean (SD)                              | 7.23 (0.61)           |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 15                    |
| Mean (SD)                              | -0.17 (0.71)          |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 17                    |
| LS mean (SE)                           | -0.14 (0.13)          |
| 95% CI of LS mean                      | (-0.41, 0.13)         |
| P-value                                | 0.2926                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI<sub>2.5</sub> as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lc-mmr-abs-lci25-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:23

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.1.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI<sub>2.5</sub> through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 17                    |
| Mean (SD)                              | 9.66 (1.47)           |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 11                    |
| Mean (SD)                              | 7.90 (0.80)           |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 11                    |
| Mean (SD)                              | -1.86 (1.62)          |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 16                    |
| LS mean (SE)                           | -1.70 (0.20)          |
| 95% CI of LS mean                      | (-2.14, -1.26)        |
| P-value                                | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI<sub>2.5</sub> as covariate.  
 - N/C: model does not converge.







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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.2.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 30                    |
| Mean (SD)                              | 103.53 (8.76)         |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 28                    |
| Mean (SD)                              | 52.20 (19.59)         |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 28                    |
| Mean (SD)                              | -50.96 (23.16)        |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 30                    |
| LS mean (SE)                           | -51.35 (2.97)         |
| 95% CI of LS mean                      | (-57.45, -45.25)      |
| P-value                                | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-sw-mmr-abs-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:24

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.2.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 19                    |
| Mean (SD)                              | 96.47 (15.10)         |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 15                    |
| Mean (SD)                              | 42.83 (14.96)         |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 15                    |
| Mean (SD)                              | -52.40 (13.67)        |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 17                    |
| LS mean (SE)                           | -53.12 (2.84)         |
| 95% CI of LS mean                      | (-59.17, -47.07)      |
| P-value                                | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-sw-mmr-abs-24wks-sub-pb-fm.f.sas

Creation: 13MAR2023 4:24

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.2.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 17                    |
| Mean (SD)                              | 102.00 (11.87)        |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 14                    |
| Mean (SD)                              | 46.64 (9.99)          |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 14                    |
| Mean (SD)                              | -54.57 (11.23)        |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 16                    |
| LS mean (SE)                           | -56.93 (1.81)         |
| 95% CI of LS mean                      | (-60.85, -53.01)      |
| P-value                                | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate.  
 - N/C: model does not converge.



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.2.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|  | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|--|-----------------------|
| Baseline                               |                       |
| n                                      | 15                    |
| Mean (SD)                              | 98.83 (14.11)         |
| Week 24                                |                       |
| n                                      | 15                    |
| Mean (SD)                              | 50.10 (21.30)         |
| Absolute Change at Week 24             |                       |
| n                                      | 15                    |
| Mean (SD)                              | -48.73 (20.31)        |
| Absolute Change through Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                      | 15                    |
| LS mean (SE)                           | -50.69 (2.94)         |
| 95% CI of LS mean                      | (-57.01, -44.37)      |
| P-value                                | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-sw-mmr-abs-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:24

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.2.3.1  
 Subgroup Factor Test for  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

| Subgroup   | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | 0.2326                         |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | 0.6220                         |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmi-wk24-sub-test-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:25

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.  
- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmi-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:25

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline ≥14 kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.  
- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmi-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:25

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.3.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | 15.85 (0.83)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | 15.82 (0.92)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | -0.03 (0.54)          |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 33                    |
| LS mean (SE)                      | -0.04 (0.10)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.24, 0.16)         |
| P-value                           | 0.6993                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmi-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:25

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.3.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 15.58 (1.19)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 15.90 (1.38)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 0.32 (0.57)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 19                    |
| LS mean (SE)                      | 0.32 (0.13)           |
| 95% CI of LS mean                 | (0.04, 0.60)          |
| P-value                           | 0.0284                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmi-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:25

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.3.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 15.74 (1.13)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 15.66 (0.95)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -0.08 (0.45)          |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | -0.08 (0.09)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.28, 0.12)         |
| P-value                           | 0.4010                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmi-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:25

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.3.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 15.67 (0.76)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 15.83 (1.18)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.15 (0.61)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | 0.18 (0.13)           |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.10, 0.46)         |
| P-value                           | 0.1871                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmi-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:25



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.4.1  
 Subgroup Factor Test for  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

Page 1 of 1

| Subgroup   | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | 0.2297                         |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | 0.5798                         |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmiz-wk24-sub-test-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:26



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.2.2.4.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.  
- N/C: model does not converge.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmiz-wk24-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:26

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.4.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | 0.16 (0.69)           |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | 0.21 (0.68)           |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | 0.05 (0.41)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 33                    |
| LS mean (SE)                      | 0.05 (0.07)           |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.09, 0.20)         |
| P-value                           | 0.4480                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmiz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:26

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.4.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | -0.13 (0.89)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 0.17 (0.93)           |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 0.29 (0.47)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 19                    |
| LS mean (SE)                      | 0.29 (0.11)           |
| 95% CI of LS mean                 | (0.06, 0.51)          |
| P-value                           | 0.0165                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmiz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:26

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.4.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.12 (0.89)           |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.14 (0.73)           |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.02 (0.36)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | 0.03 (0.07)           |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.12, 0.19)         |
| P-value                           | 0.6527                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-bmiz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:26







Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 1 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.5.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-wtz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:27

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.  
- N/C: model does not converge.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-wtz-wk24-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:27

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.5.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | -0.25 (0.90)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | -0.24 (0.84)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | 0.00 (0.32)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 33                    |
| LS mean (SE)                      | -0.01 (0.06)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.12, 0.11)         |
| P-value                           | 0.9131                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-wtz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:27

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.5.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 0.24 (0.91)           |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 0.36 (0.92)           |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 0.12 (0.23)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 19                    |
| LS mean (SE)                      | 0.12 (0.06)           |
| 95% CI of LS mean                 | (0.00, 0.24)          |
| P-value                           | 0.0437                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-wtz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:27

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 5 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.5.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.36 (0.81)           |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.25 (0.79)           |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -0.12 (0.25)          |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | -0.12 (0.06)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.25, 0.01)         |
| P-value                           | 0.0781                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-wtz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:27

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 6 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.5.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -0.21 (0.93)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -0.14 (1.02)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.07 (0.24)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | 0.09 (0.06)           |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.03, 0.21)         |
| P-value                           | 0.1252                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-wtz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:27



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.2.2.6.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.  
- N/C: model does not converge.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-htz-wk24-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:29



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.2.2.6.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.  
- N/C: model does not converge.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-htz-wk24-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:29

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.6.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | -0.40 (1.04)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | -0.45 (0.93)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | -0.05 (0.23)          |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 33                    |
| LS mean (SE)                      | -0.07 (0.04)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.15, 0.01)         |
| P-value                           | 0.0774                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-htz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:29

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.6.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 0.55 (1.20)           |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 0.45 (1.20)           |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | -0.10 (0.20)          |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 19                    |
| LS mean (SE)                      | -0.09 (0.05)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.19, 0.01)         |
| P-value                           | 0.0739                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-htz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:29

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 5 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.6.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.55 (1.17)           |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.42 (1.15)           |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -0.14 (0.17)          |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | -0.12 (0.05)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.22, -0.02)        |
| P-value                           | 0.0189                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-htz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:29

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 6 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.6.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -0.30 (0.98)          |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -0.29 (0.88)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 0.01 (0.20)           |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | -0.01 (0.04)          |
| 95% CI of LS mean                 | (-0.10, 0.09)         |
| P-value                           | 0.8636                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-vs-mmr-abs-htz-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:29

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.2.7.1  
 Subgroup Factor Test for  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

| Subgroup   | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | 0.8642                         |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | 0.1021                         |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline fecal elastase-1 levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 1 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.7.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal elastase-1 levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fe1-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:30

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.7.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal elastase-1 levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fe1-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:30



Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.7.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 29                    |
| Mean (SD)                         | 12.17 (25.16)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 21                    |
| Mean (SD)                         | 42.12 (82.66)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 20                    |
| Mean (SD)                         | 21.85 (55.52)         |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 20                    |
| LS mean (SE)                      | 30.66 (6.38)          |
| 95% CI of LS mean                 | (17.90, 43.41)        |
| P-value                           | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal elastase-1 levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fe1-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:30

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.7.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 40.18 (96.79)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 15                    |
| Mean (SD)                         | 55.30 (132.07)        |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 14                    |
| Mean (SD)                         | 14.43 (30.97)         |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 14                    |
| LS mean (SE)                      | 22.78 (18.31)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-15.43, 60.98)       |
| P-value                           | 0.2279                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal elastase-1 levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fe1-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:30

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.7.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 15                    |
| Mean (SD)                         | 10.20 (10.46)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 11                    |
| Mean (SD)                         | 26.82 (51.82)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 11                    |
| Mean (SD)                         | 19.32 (51.82)         |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 11                    |
| LS mean (SE)                      | 113.26 (19.09)        |
| 95% CI of LS mean                 | (74.38, 152.14)       |
| P-value                           | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal elastase-1 levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fe1-wk24-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:30

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.7.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 14                    |
| Mean (SD)                         | 44.29 (106.51)        |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 14                    |
| Mean (SD)                         | 67.11 (139.18)        |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 12                    |
| Mean (SD)                         | 13.75 (33.52)         |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 12                    |
| LS mean (SE)                      | N/C                   |
| 95% CI of LS mean                 | N/C                   |
| P-value                           | N/C                   |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal elastase-1 levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-fe1-wk24-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:30



Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 1 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.8.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal calprotectin levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fecal-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:31

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.8.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal calprotectin levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fecal-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:31

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.8.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 28                    |
| Mean (SD)                         | 286.98 (379.87)       |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 21                    |
| Mean (SD)                         | 210.23 (309.00)       |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | -103.69 (445.46)      |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 19                    |
| LS mean (SE)                      | -44.70 (71.49)        |
| 95% CI of LS mean                 | (-194.96, 105.55)     |
| P-value                           | 0.5396                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal calprotectin levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fecal-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:31





Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.8.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 14                    |
| Mean (SD)                         | 217.92 (235.81)       |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 11                    |
| Mean (SD)                         | 233.52 (366.33)       |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 10                    |
| Mean (SD)                         | -8.83 (447.51)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 10                    |
| LS mean (SE)                      | -12.92 (177.40)       |
| 95% CI of LS mean                 | (-371.75, 345.92)     |
| P-value                           | 0.9423                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal calprotectin levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fecal-wk24-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:31

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.8.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 14                    |
| Mean (SD)                         | 250.11 (291.95)       |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 14                    |
| Mean (SD)                         | 155.34 (278.83)       |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 12                    |
| Mean (SD)                         | -83.76 (484.56)       |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 12                    |
| LS mean (SE)                      | -21.93 (124.93)       |
| 95% CI of LS mean                 | (-393.33, 349.47)     |
| P-value                           | 0.8706                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline fecal calprotectin levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-fecal-wk24-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:31

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.9.1  
 Subgroup Factor Test for  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels at Week 24 for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

| Subgroup   | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | 0.8248                         |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | 0.8876                         |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline immunoreactive trypsinogen levels as covariate.  
 - N/C: model does not converge.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-irt-wk24-sub-test-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:31

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 1 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.9.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline immunoreactive trypsinogen levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-irt-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:32

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.9.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline immunoreactive trypsinogen levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-irt-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:32

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.9.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 32                    |
| Mean (SD)                         | 243.23 (354.53)       |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 32                    |
| Mean (SD)                         | 114.86 (138.49)       |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 31                    |
| Mean (SD)                         | -144.79 (308.36)      |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 31                    |
| LS mean (SE)                      | -124.37 (19.46)       |
| 95% CI of LS mean                 | (-164.05, -84.69)     |
| P-value                           | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline immunoreactive trypsinogen levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-irt-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:32

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.9.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 18                    |
| Mean (SD)                         | 189.01 (304.33)       |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 16                    |
| Mean (SD)                         | 61.10 (71.19)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 16                    |
| Mean (SD)                         | -129.53 (259.70)      |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 16                    |
| LS mean (SE)                      | -155.93 (8.55)        |
| 95% CI of LS mean                 | (-174.43, -137.43)    |
| P-value                           | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline immunoreactive trypsinogen levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-irt-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:32



Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 5 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.9.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 16                    |
| Mean (SD)                         | 213.61 (305.15)       |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 15                    |
| Mean (SD)                         | 92.09 (135.59)        |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 15                    |
| Mean (SD)                         | -113.41 (264.68)      |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 15                    |
| LS mean (SE)                      | -128.08 (28.16)       |
| 95% CI of LS mean                 | (-188.03, -68.13)     |
| P-value                           | 0.0004                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline immunoreactive trypsinogen levels as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-irt-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:32



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.2.10.1  
 Subgroup Factor Test for  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Lipase (U/L) at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

| Subgroup   | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | 0.4087                         |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | 0.4591                         |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline lipase as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Lipase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline lipase as covariate.
- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-lip-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:33

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Lipase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline lipase as covariate.  
- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-lip-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:33

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.10.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Lipase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | 40.82 (70.78)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 32                    |
| Mean (SD)                         | 16.09 (20.66)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 32                    |
| Mean (SD)                         | -24.16 (64.97)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 32                    |
| LS mean (SE)                      | -19.45 (3.38)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-26.35, -12.55)      |
| P-value                           | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline lipase as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-lip-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:33

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.10.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Lipase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 28.05 (57.68)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 18                    |
| Mean (SD)                         | 11.11 (10.70)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 18                    |
| Mean (SD)                         | -17.89 (50.01)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 18                    |
| LS mean (SE)                      | -21.45 (3.78)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-29.98, -12.93)      |
| P-value                           | 0.0003                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline lipase as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-lip-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:33

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.10.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Lipase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 34.71 (63.24)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 18.12 (25.68)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -16.59 (51.00)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | -17.74 (4.83)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-27.38, -8.11)       |
| P-value                           | 0.0005                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline lipase as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-lip-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:33



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.10.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Lipase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 48.59 (82.45)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 16                    |
| Mean (SD)                         | 12.06 (9.05)          |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 16                    |
| Mean (SD)                         | -35.88 (80.01)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 16                    |
| LS mean (SE)                      | -23.09 (2.95)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-29.06, -17.13)      |
| P-value                           | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline lipase as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.2.2.11.1  
 Subgroup Factor Test for  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Amylase (U/L) at Week 24 for F/MF - Part B  
 Safety Set

| Subgroup   | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | 0.1823                         |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | 0.8082                         |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline amylase as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.2.2.11.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Amylase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 9

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline amylase as covariate.  
- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-amy-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:34

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.2.2.11.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Amylase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 43

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline amylase as covariate.  
- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmrm-abs-amy-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:34

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Amylase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set

Geographic region = North America

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 33                    |
| Mean (SD)                         | 68.67 (36.47)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 32                    |
| Mean (SD)                         | 55.47 (24.72)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 32                    |
| Mean (SD)                         | -11.97 (16.28)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 32                    |
| LS mean (SE)                      | -13.73 (1.66)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-17.12, -10.34)      |
| P-value                           | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline amylase as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-amy-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:34

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Amylase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set

Geographic region = Europe (including Australia)

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 19                    |
| Mean (SD)                         | 79.32 (32.67)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 18                    |
| Mean (SD)                         | 59.17 (19.21)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 18                    |
| Mean (SD)                         | -22.50 (23.85)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 18                    |
| LS mean (SE)                      | -18.06 (3.37)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-25.15, -10.96)      |
| P-value                           | <0.0001               |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline amylase as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-amy-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:34

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.11.2  
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Amylase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 65.35 (30.27)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 54.24 (20.69)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | -11.12 (19.73)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 17                    |
| LS mean (SE)                      | -13.90 (3.40)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-21.10, -6.69)       |
| P-value                           | 0.0009                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline amylase as covariate.  
 - N/C: model does not converge.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 6 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Amylase (U/L) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Safety Set

LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|                                   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Baseline                          |                       |
| n                                 | 17                    |
| Mean (SD)                         | 85.41 (34.83)         |
| Week 24                           |                       |
| n                                 | 16                    |
| Mean (SD)                         | 64.75 (23.41)         |
| Absolute Change at Week 24        |                       |
| n                                 | 16                    |
| Mean (SD)                         | -19.25 (19.12)        |
| Absolute Change at Week 24 (MMRM) |                       |
| n                                 | 16                    |
| LS mean (SE)                      | -13.57 (3.08)         |
| 95% CI of LS mean                 | (-20.10, -7.04)       |
| P-value                           | 0.0005                |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline amylase as covariate.

- N/C: model does not converge.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-lb-mmr-abs-amy-wk24-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:34



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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.12.1  
 Subgroup Factor Test for  
 Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

Page 1 of 3

| Type of Pulmonary Exacerbations<br>Subgroup                        | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Any Pulmonary Exacerbation   |                                |
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | -                              |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | -                              |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-value based on negative binomial regression with the number of events as the dependent variable, corresponding subgroup factor as a fixed effect, and log(PEx analysis period in days/336) as an offset.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-test-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:35





Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 1 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.12.2

Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline &lt;14 kg

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.

- Observed event rate per year = total number of events \* 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:35

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.12.2

Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

ELX/TEZ/IVA

N = 43

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PE<sub>x</sub>): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.

- Observed event rate per year = total number of events \* 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:35

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.2.2.12.2  
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Geographic region = North America

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 33

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.  
- Observed event rate per year = total number of events \* 336 / total number of days of the PEx analysis period.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:35

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.2.2.12.2  
 Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Geographic region = Europe (including Australia)

---

ELX/TEZ/IVA  
 N = 19

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.  
 - Observed event rate per year = total number of events \* 336 / total number of days of the PEx analysis period.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:35

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.12.2  
 Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

---

ELX/TEZ/IVA  
 N = 17

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.  
 - Observed event rate per year = total number of events \* 336 / total number of days of the PEx analysis period.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:35



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.12.2  
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

---

ELX/TEZ/IVA  
N = 17

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.  
- Observed event rate per year = total number of events \* 336 / total number of days of the PEx analysis period.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:35

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.13.1  
 Subgroup Factor Test for  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEX Analysis Period for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set

Page 1 of 1

| Subgroup   | P-value for Subgroup Factor[1] |
|--|--------------------------------|
| Body weight at baseline (<14 kg vs. ≥14 kg)                        | -                              |
| Geographic region (North America vs. Europe (including Australia)) | -                              |
| LCI <sub>2.5</sub> at baseline (<8 vs. ≥8)                         | -                              |

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEX analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 - [1] P-value based on Log-rank test.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-tte-24wks-sub-test-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:36

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.2.2.13.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 9       |
|  | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:36

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.13.2  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Body weight at baseline ≥14 kg

Page 2 of 6

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 43      |
|  | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:36

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.2.2.13.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Geographic region = North America

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 33      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:36

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.2.2.13.2  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Geographic region = Europe (including Australia)

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 19      |
|  | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:36

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.13.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:36

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.13.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:36





Vertex Pharmaceuticals Incorporated Page 1 of 6  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.14.2  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Body weight at baseline <14 kg

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 9       |
| n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-hosp-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:37

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Table 2.2.2.14.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

Page 2 of 6

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 43      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-hosp-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:37

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Table 2.2.2.14.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Geographic region = North America

Page 3 of 6

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 33      |
| n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-hosp-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:37

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.14.2

Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-hosp-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:37

Vertex Pharmaceuticals Incorporated Page 5 of 6  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.14.2  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 17      |
| n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-hosp-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:37

Vertex Pharmaceuticals Incorporated Page 6 of 6  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.14.2  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 17      |
| n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-hosp-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:37





Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Table 2.2.2.15.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

Page 1 of 6

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 9       |
| n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-iv-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 4:38

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.15.2

Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

ELX/TEZ/IVA

N = 43

n (%)

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-iv-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:38

Vertex Pharmaceuticals Incorporated Page 3 of 6  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.15.2  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Geographic region = North America

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 33      |
| n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-iv-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:38

Vertex Pharmaceuticals Incorporated Page 4 of 6  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.2.2.15.2  
 Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Geographic region = Europe (including Australia)

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 19      |
| n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
 - Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-iv-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:38

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.2.2.15.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-iv-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:38

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.2.2.15.2  
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

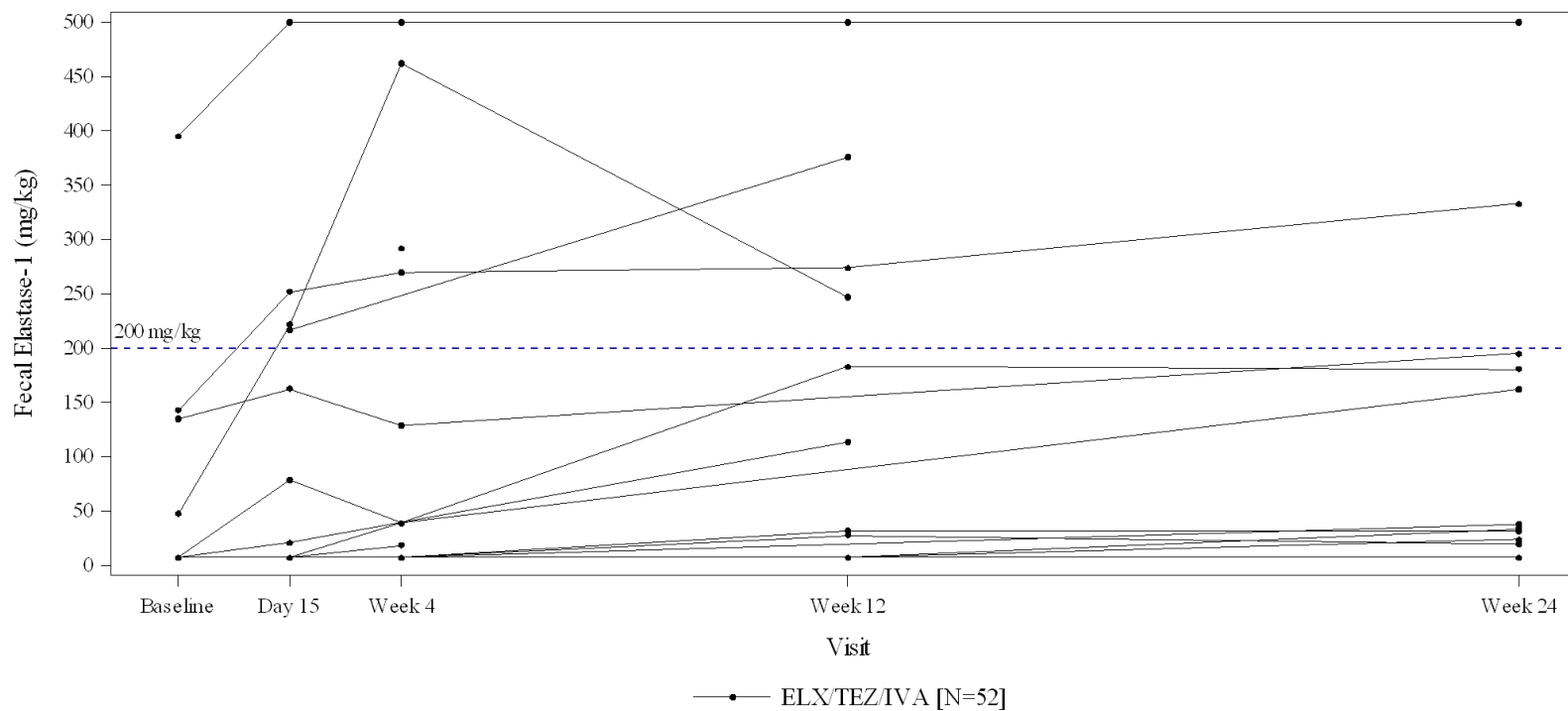
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ce-pe-iv-tte-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:38

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Figure 2.2.1.7.2  
 Spaghetti Plot of Fecal Elastase-1 (mg/kg) Levels for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set



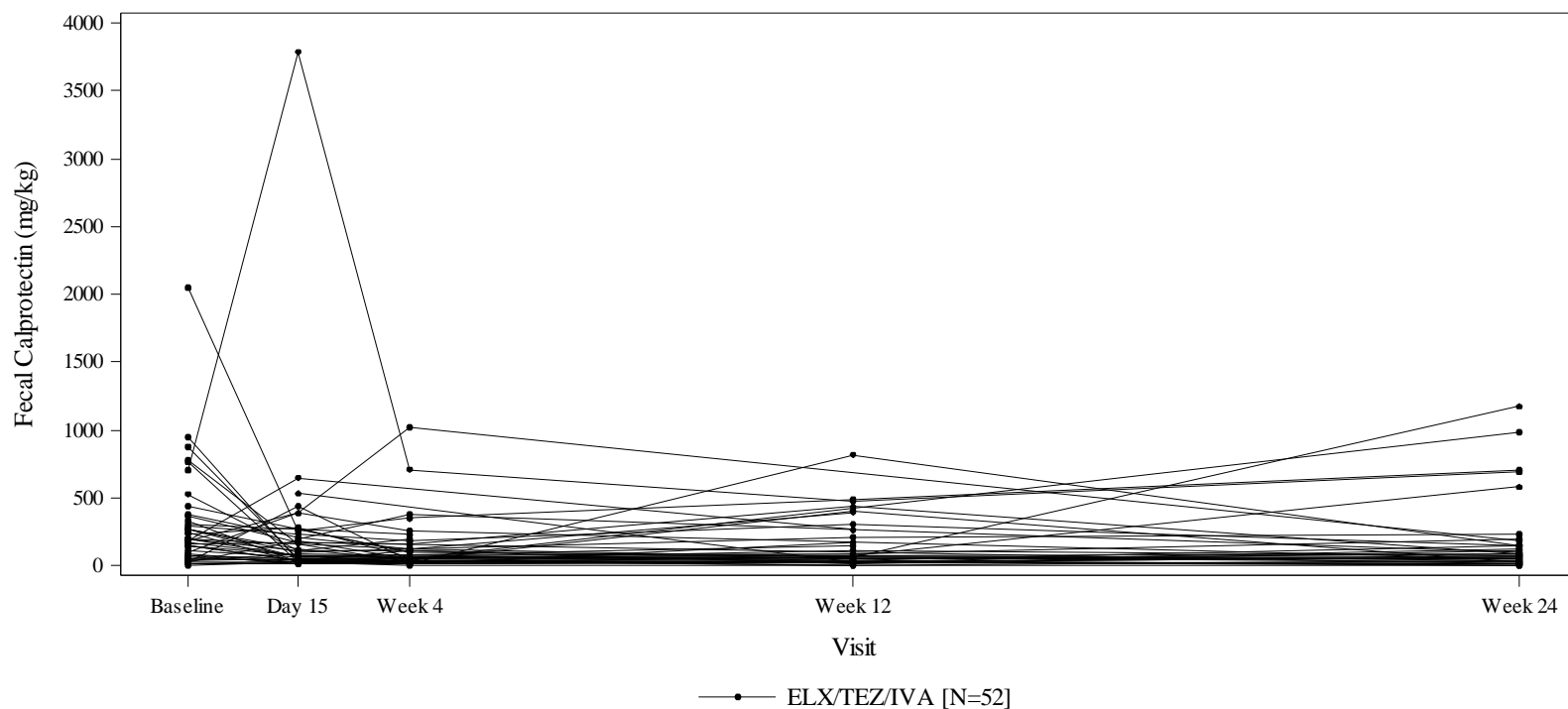
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 46 subjects with baseline records.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fel-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:40

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Figure 2.2.1.8.2  
Spaghetti Plot of Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels for F/MF - Part B  
Full Analysis Set



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 45 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fecal-pb-fmf.sas

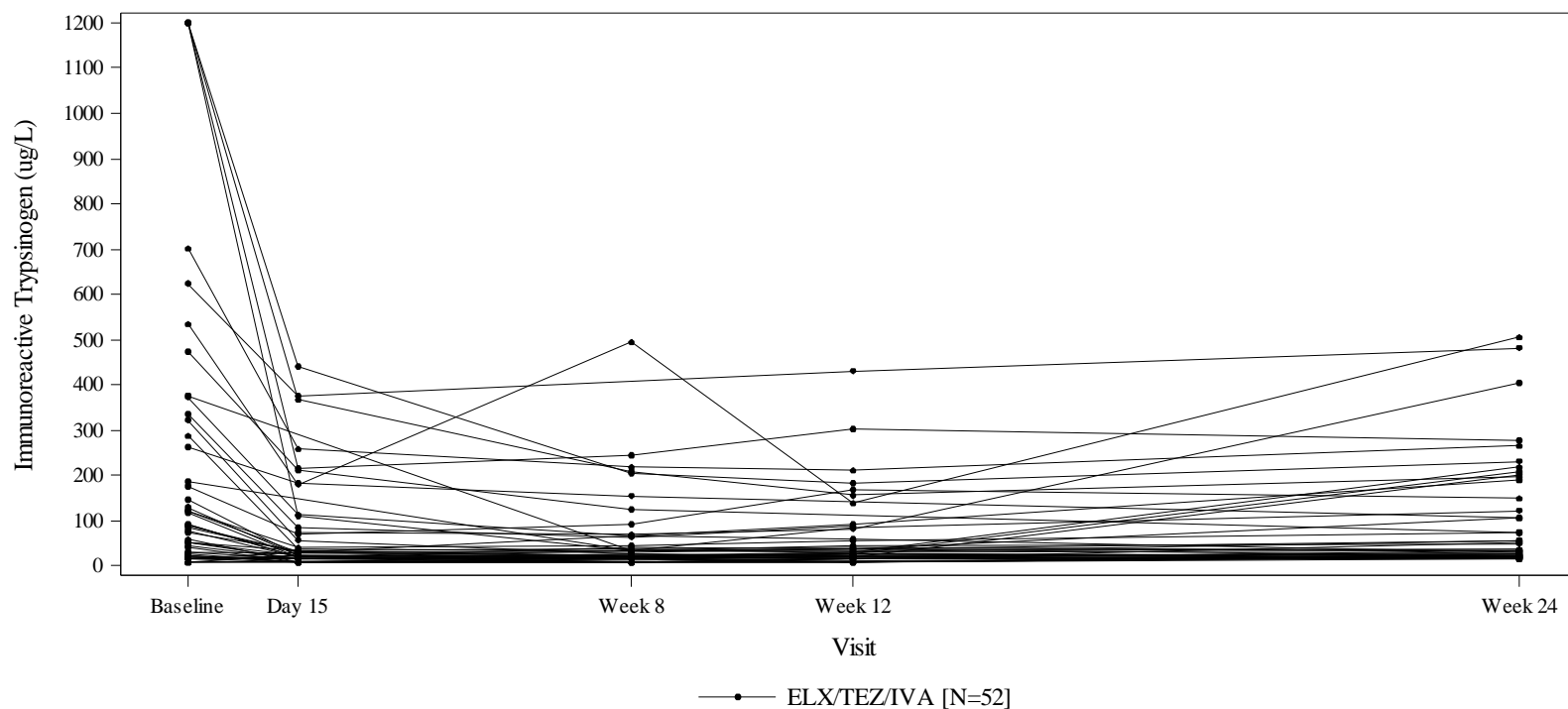
Creation: 13MAR2023 5:41



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Figure 2.2.1.9.2  
Spaghetti Plot of Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels for F/MF - Part B  
Full Analysis Set



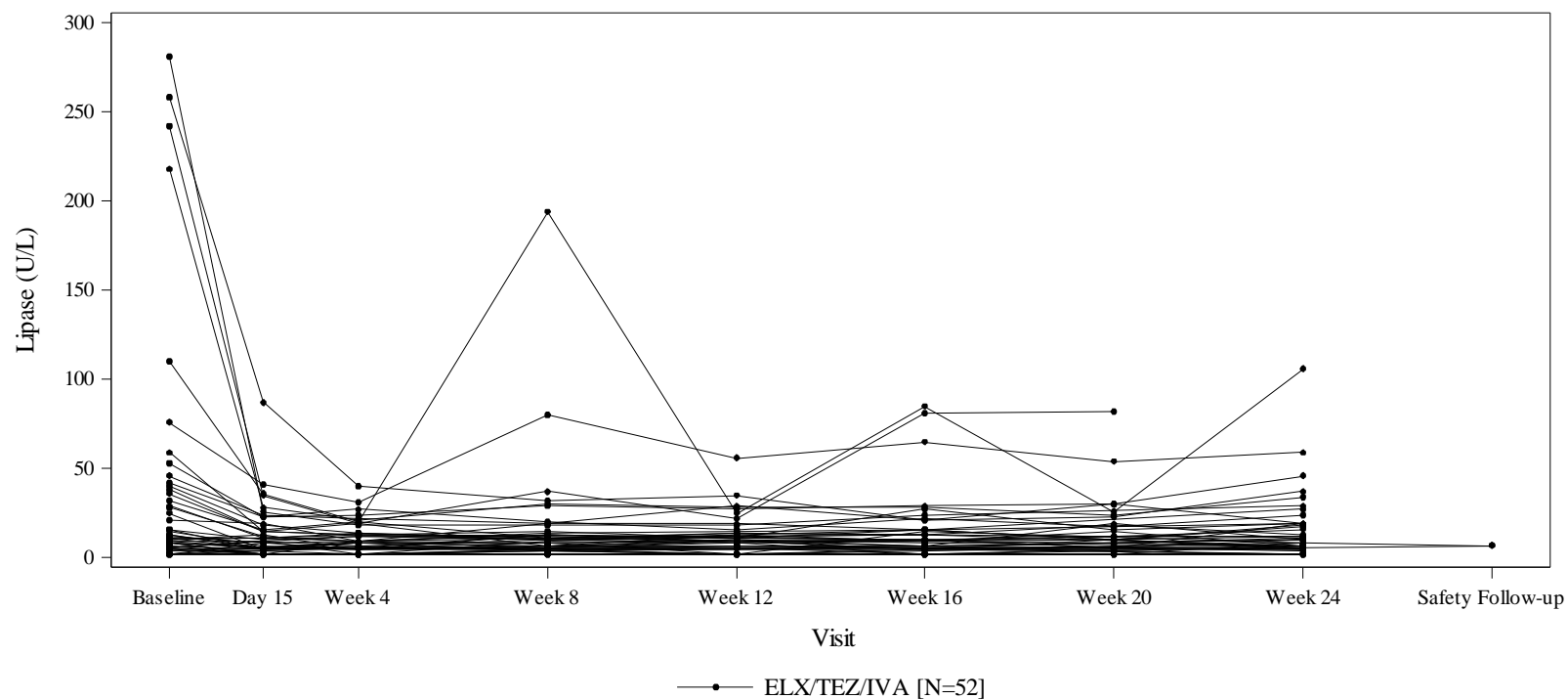
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 50 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-irt-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:42

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Figure 2.2.1.10.2  
Spaghetti Plot of Lipase (U/L) during the Treatment-Emergent Period for F/MF - Part B  
Safety Set



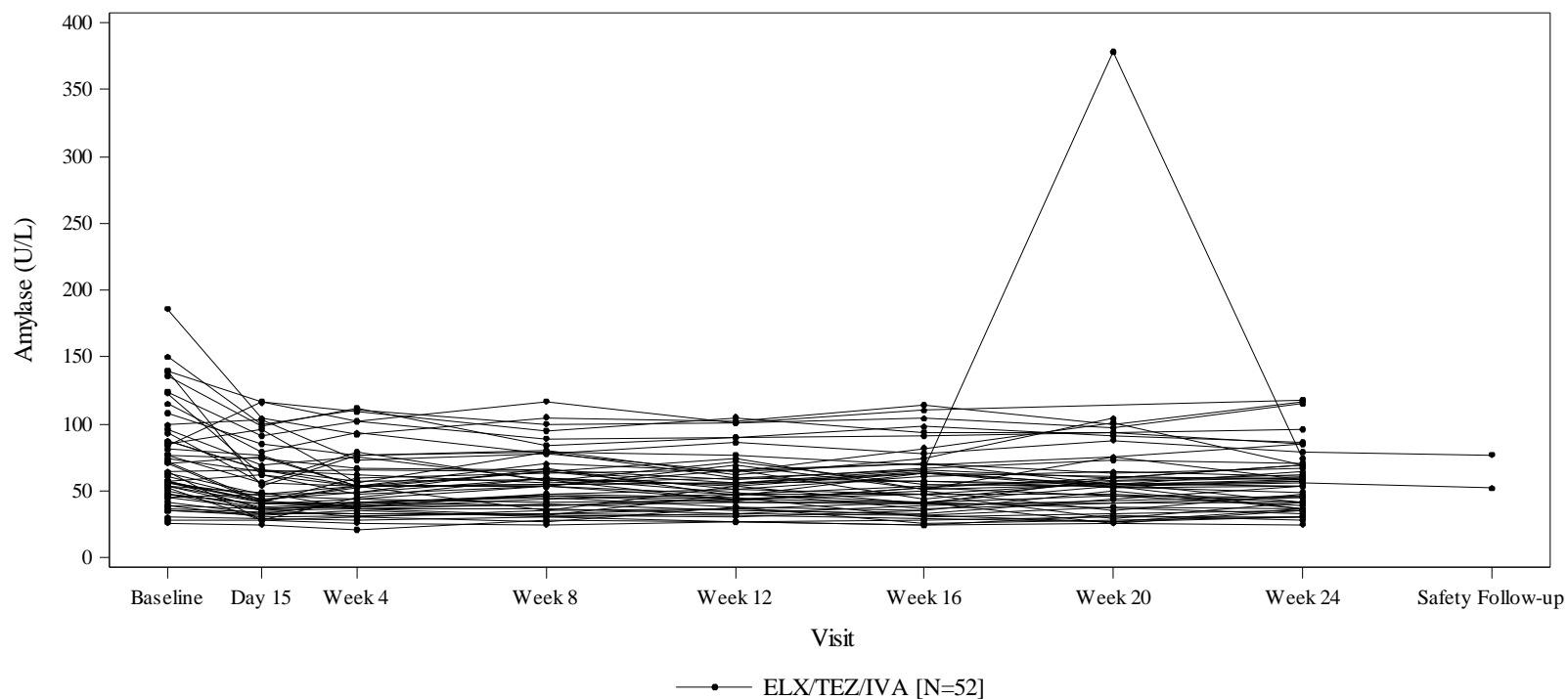
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-lip-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:42

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Figure 2.2.1.11.2  
Spaghetti Plot of Amylase (U/L) during the Treatment-Emergent Period for F/MF - Part B  
Safety Set



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-amy-pb-fmf.sas

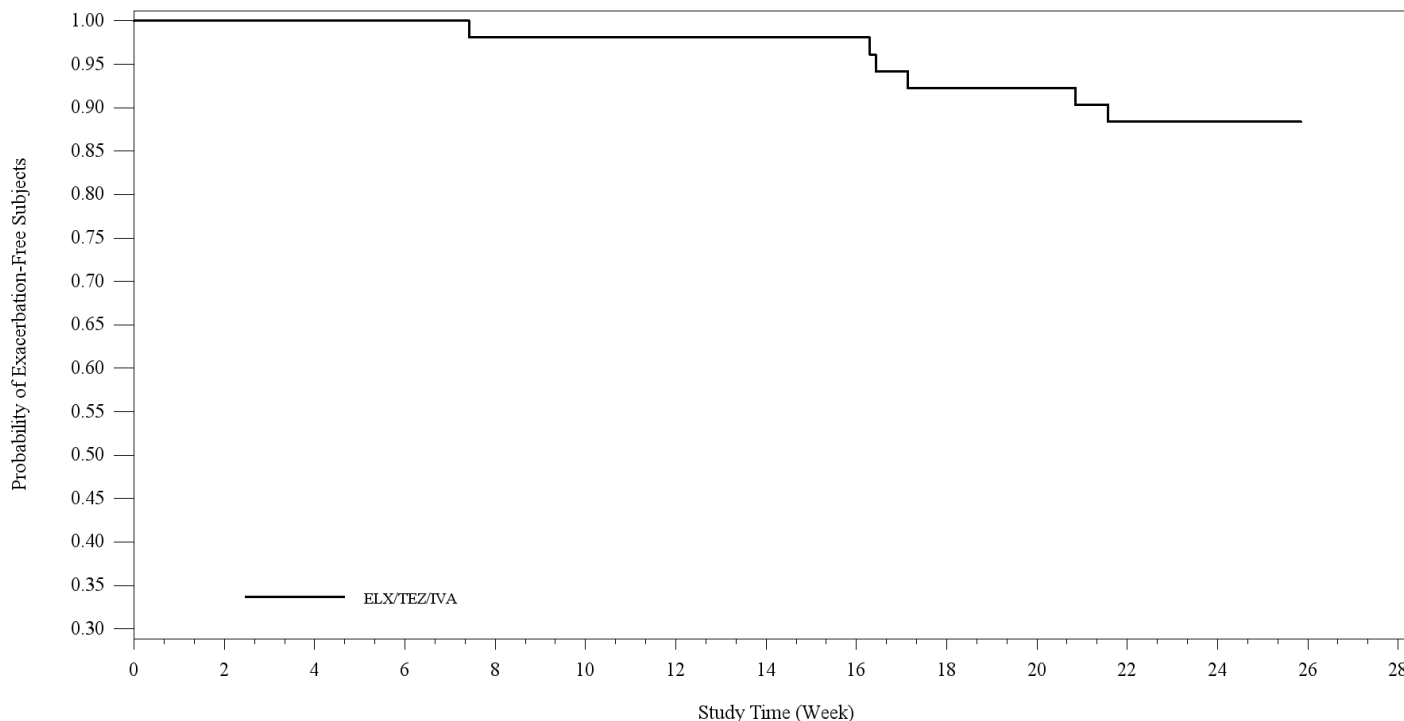
Creation: 13MAR2023 5:43

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Figure 2.2.1.13.2

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set



Number of Patients at Risk

|             |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|
| ELX/TEZ/IVA | 52 | 52 | 52 | 51 | 51 | 51 | 45 |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-km-24wks-pb-fmf.sas

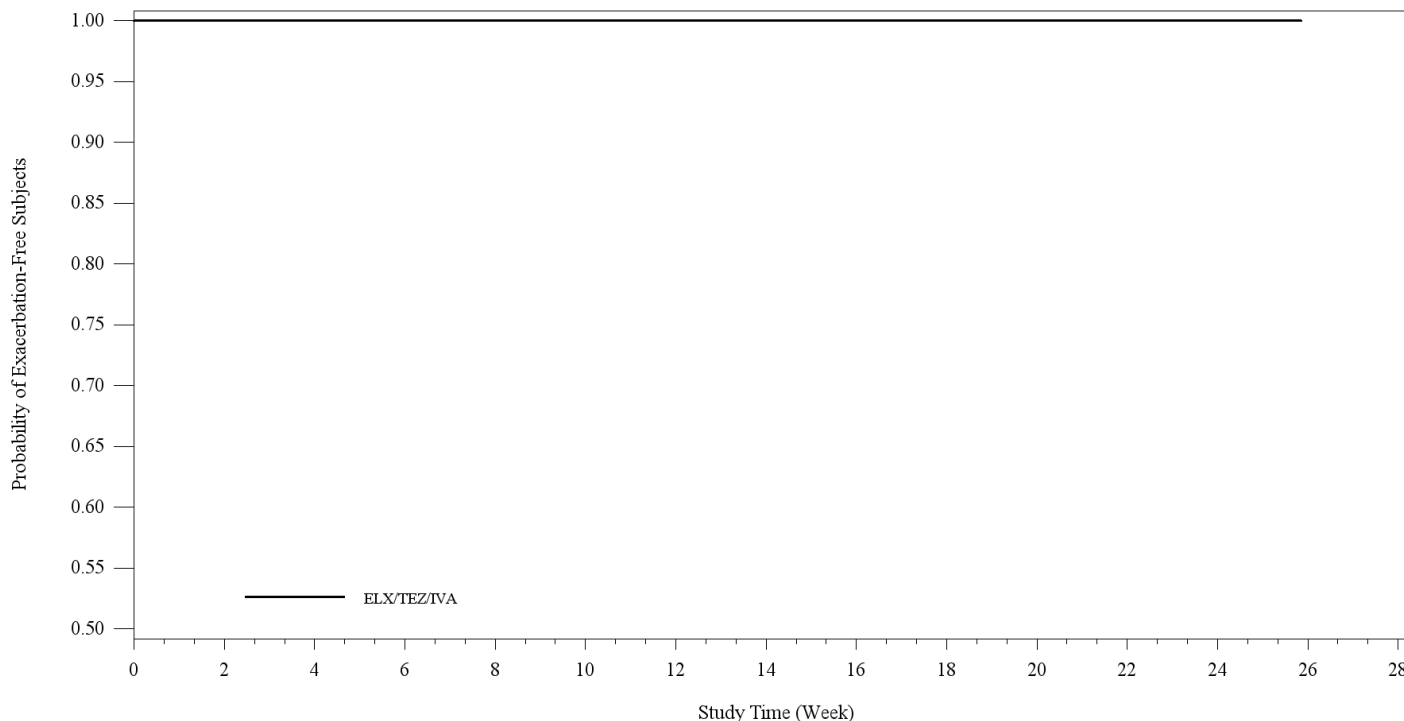
Creation: 13MAR2023 5:44

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Figure 2.2.1.14.2

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B Full Analysis Set



Number of Patients at Risk

|             |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|
| ELX/TEZ/IVA | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-hosp-km-24wks-pb-fmf.sas

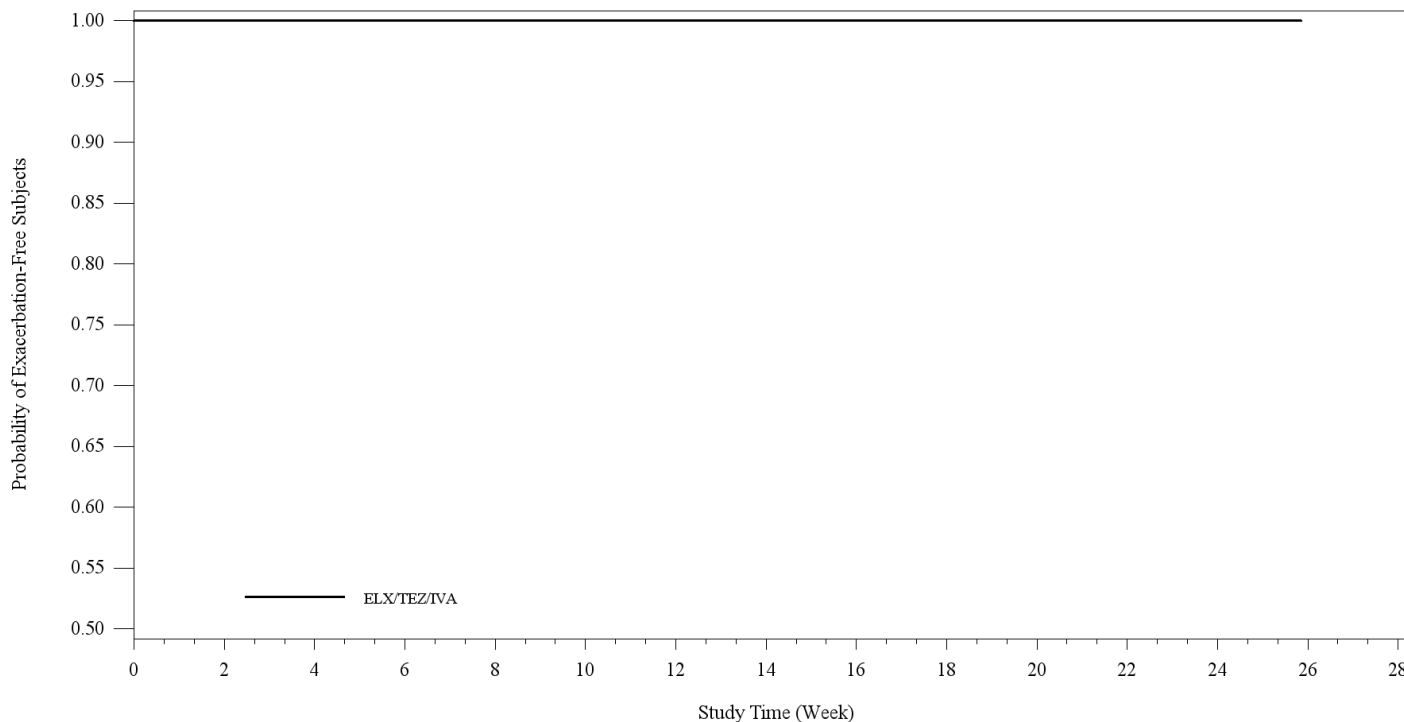
Creation: 13MAR2023 5:44

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Figure 2.2.1.15.2

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B Full Analysis Set



Number of Patients at Risk

|             |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|
| ELX/TEZ/IVA | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-iv-km-24wks-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:45

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Figure 2.2.2.7.3  
Spaghetti Plot of Fecal Elastase-1 Levels (mg/kg) by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

Page 1 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 46 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fe1-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Figure 2.2.2.7.3  
Spaghetti Plot of Fecal Elastase-1 Levels (mg/kg) by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

Page 2 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

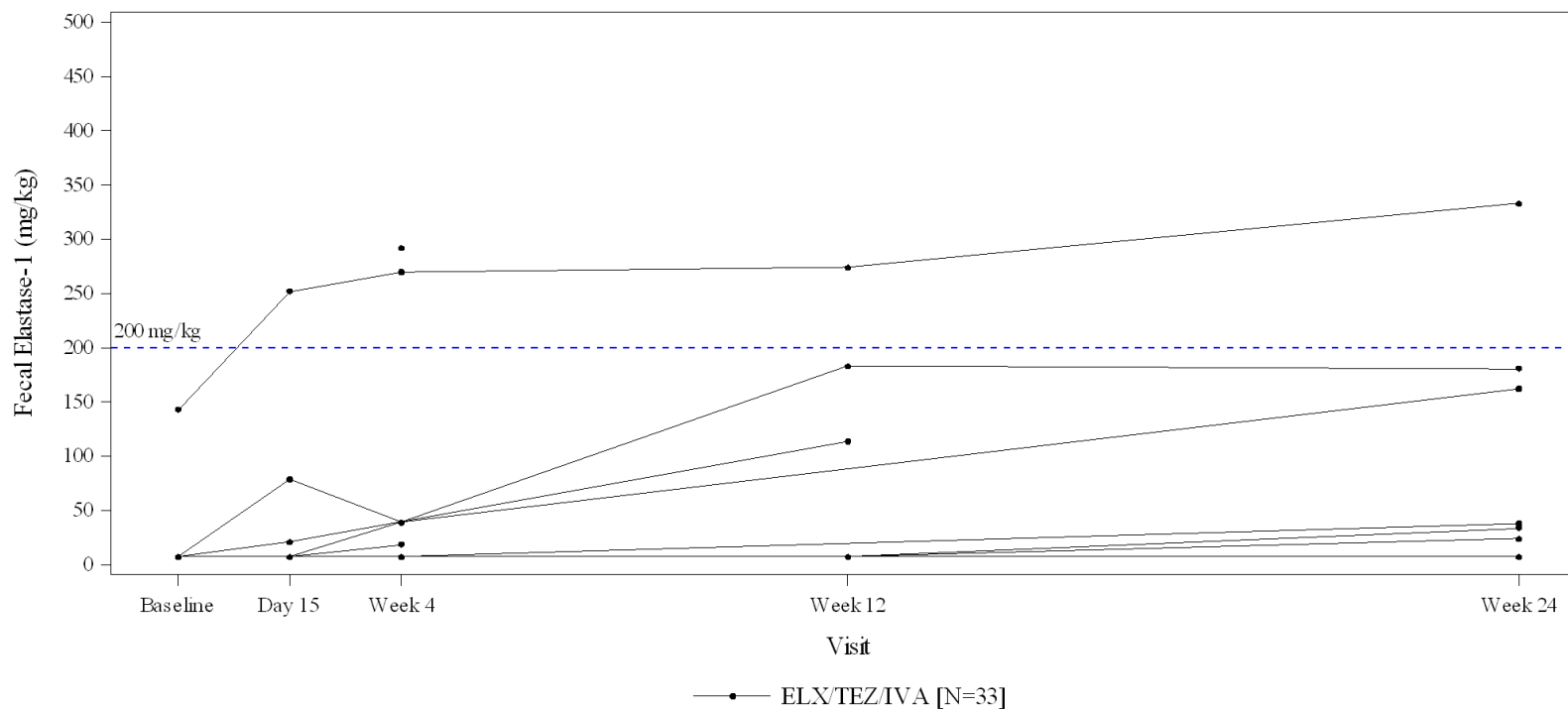
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 46 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fe1-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:46



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Figure 2.2.2.7.3  
 Spaghetti Plot of Fecal Elastase-1 Levels (mg/kg) by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Geographic region = North America

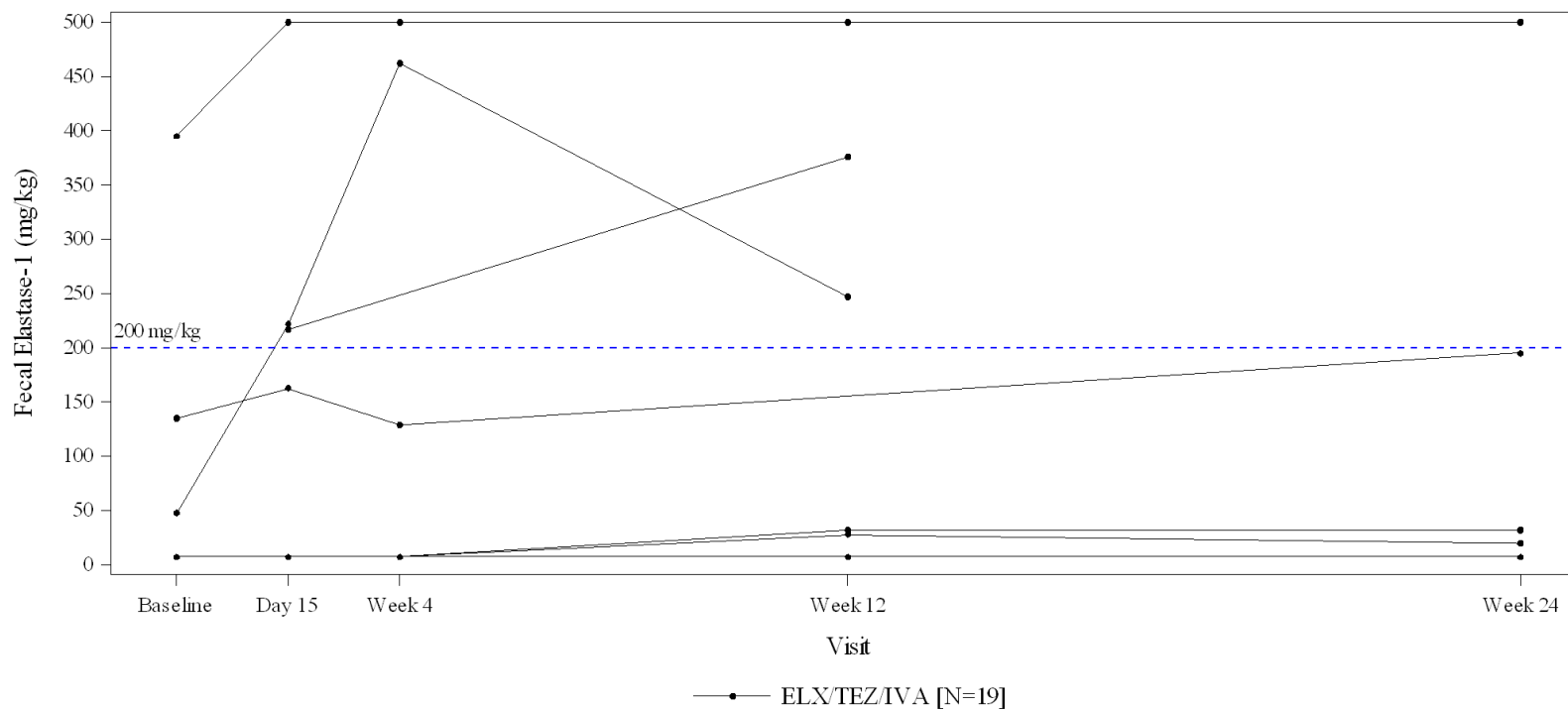


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 46 subjects with baseline records.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fel-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Figure 2.2.2.7.3  
 Spaghetti Plot of Fecal Elastase-1 Levels (mg/kg) by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Geographic region = Europe (including Australia)

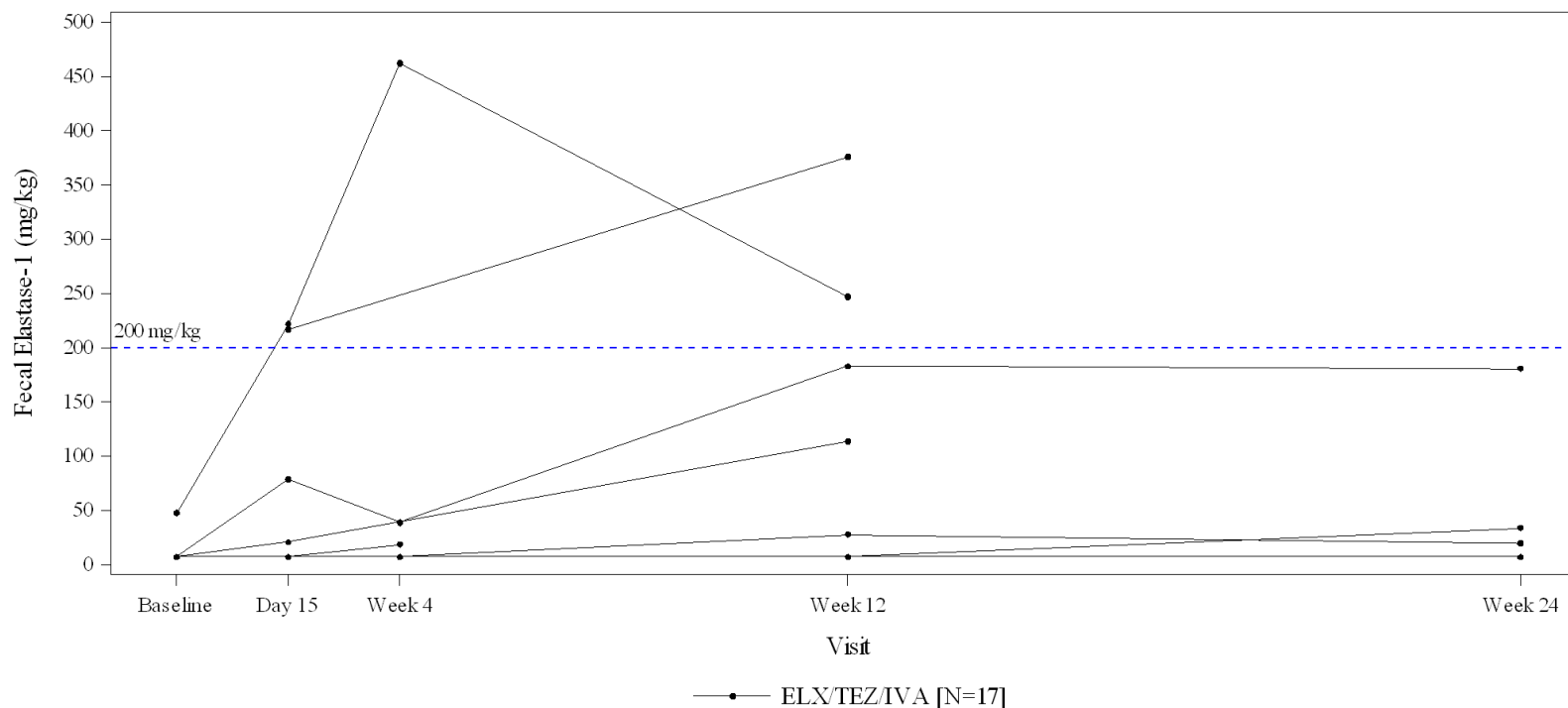


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 46 subjects with baseline records.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-1b-fel-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Figure 2.2.2.7.3  
 Spaghetti Plot of Fecal Elastase-1 Levels (mg/kg) by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

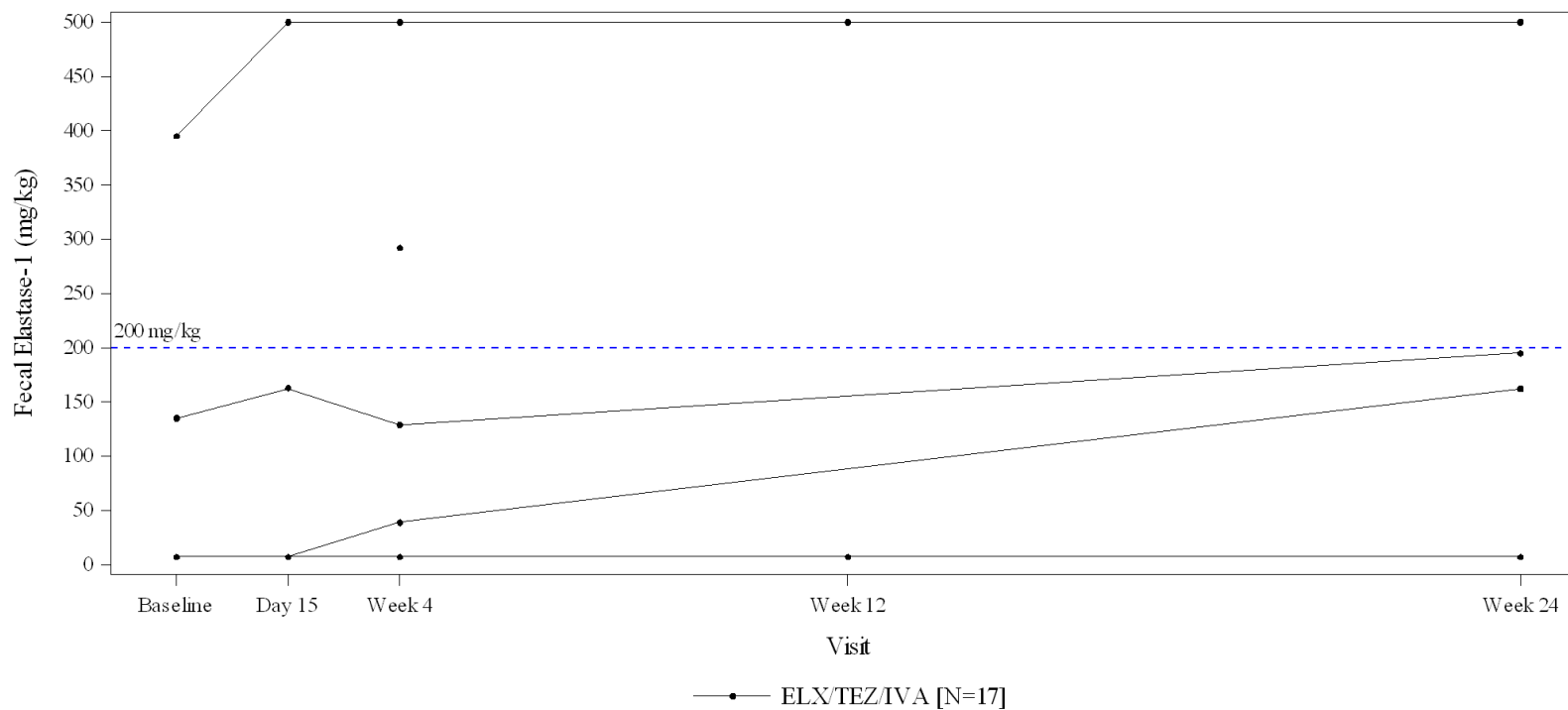


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 46 subjects with baseline records.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fel-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Figure 2.2.2.7.3  
 Spaghetti Plot of Fecal Elastase-1 Levels (mg/kg) by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 46 subjects with baseline records.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fel-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Figure 2.2.2.8.3  
Spaghetti Plot of Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

Page 1 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 45 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fecal-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Figure 2.2.2.8.3  
Spaghetti Plot of Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

Page 2 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 45 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fecal-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

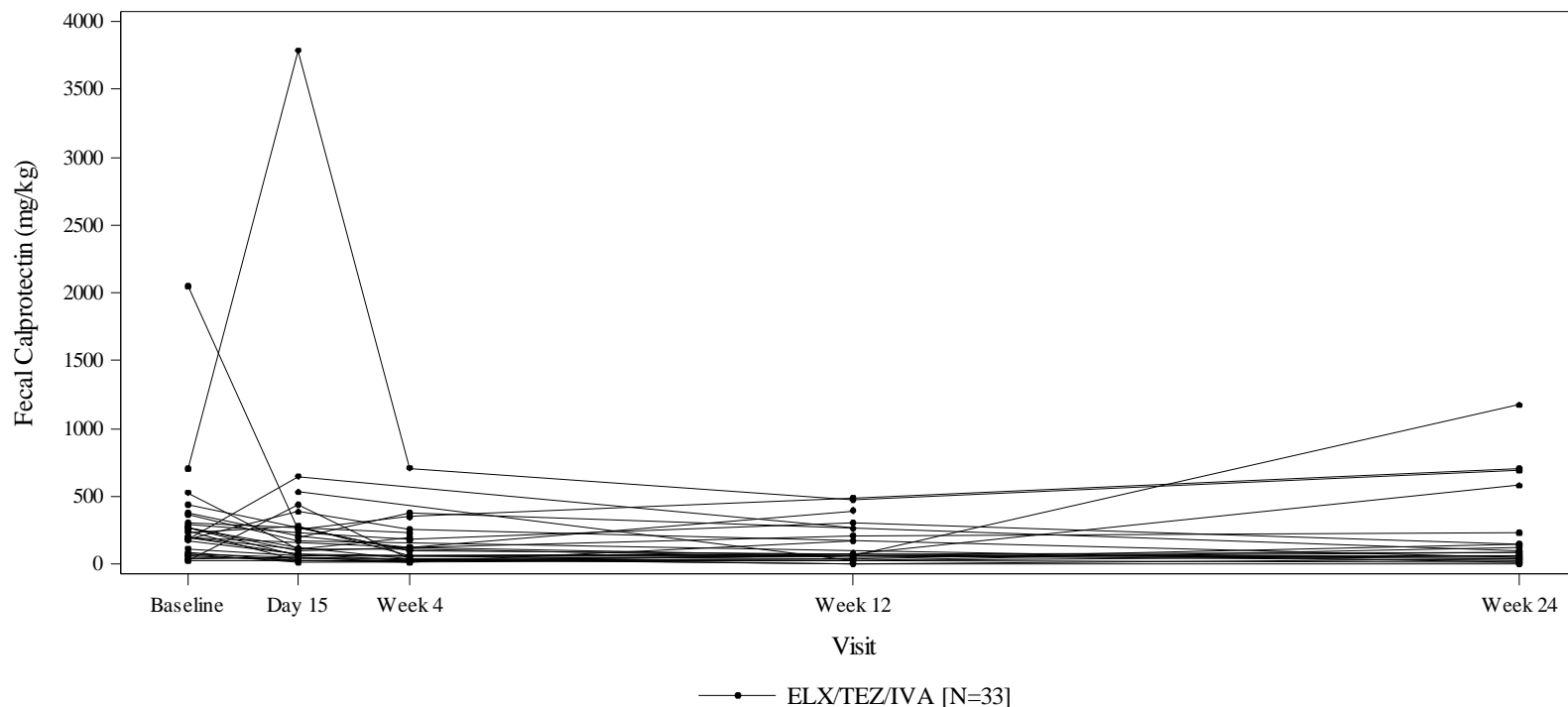
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.8.3

Spaghetti Plot of Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 45 subjects with baseline records.

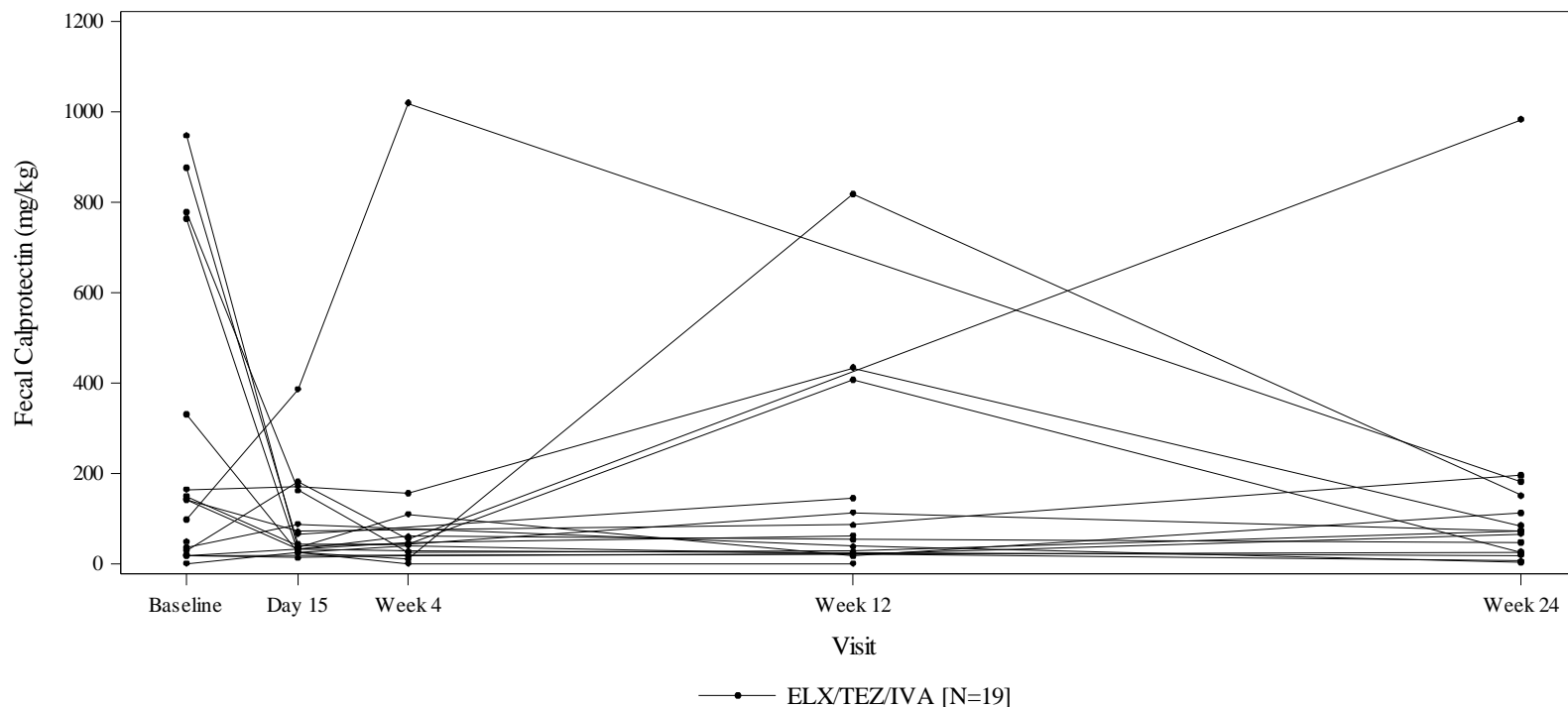
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-1b-fecal-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Figure 2.2.2.8.3  
Spaghetti Plot of Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Geographic region = Europe (including Australia)



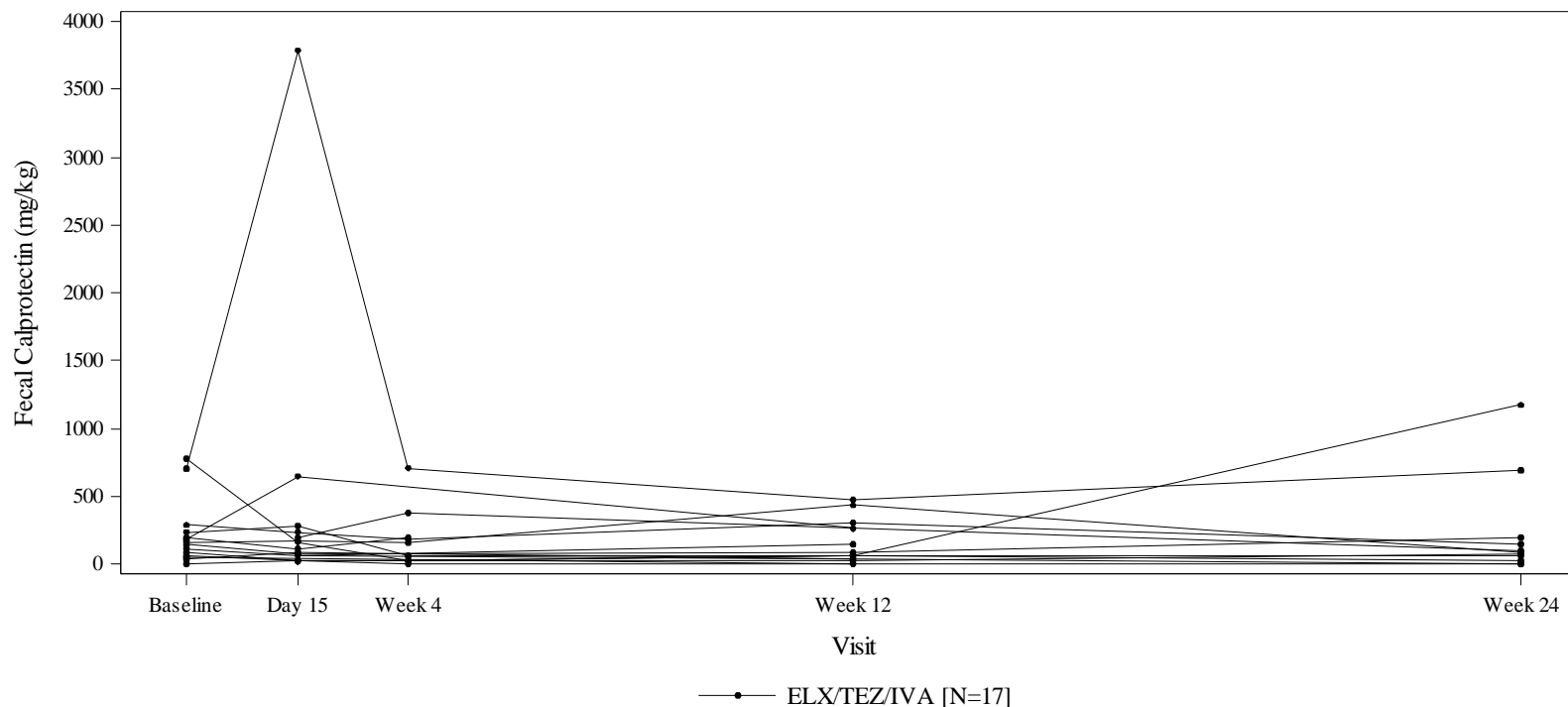
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 45 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fecal-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:47



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Figure 2.2.2.8.3  
Spaghetti Plot of Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

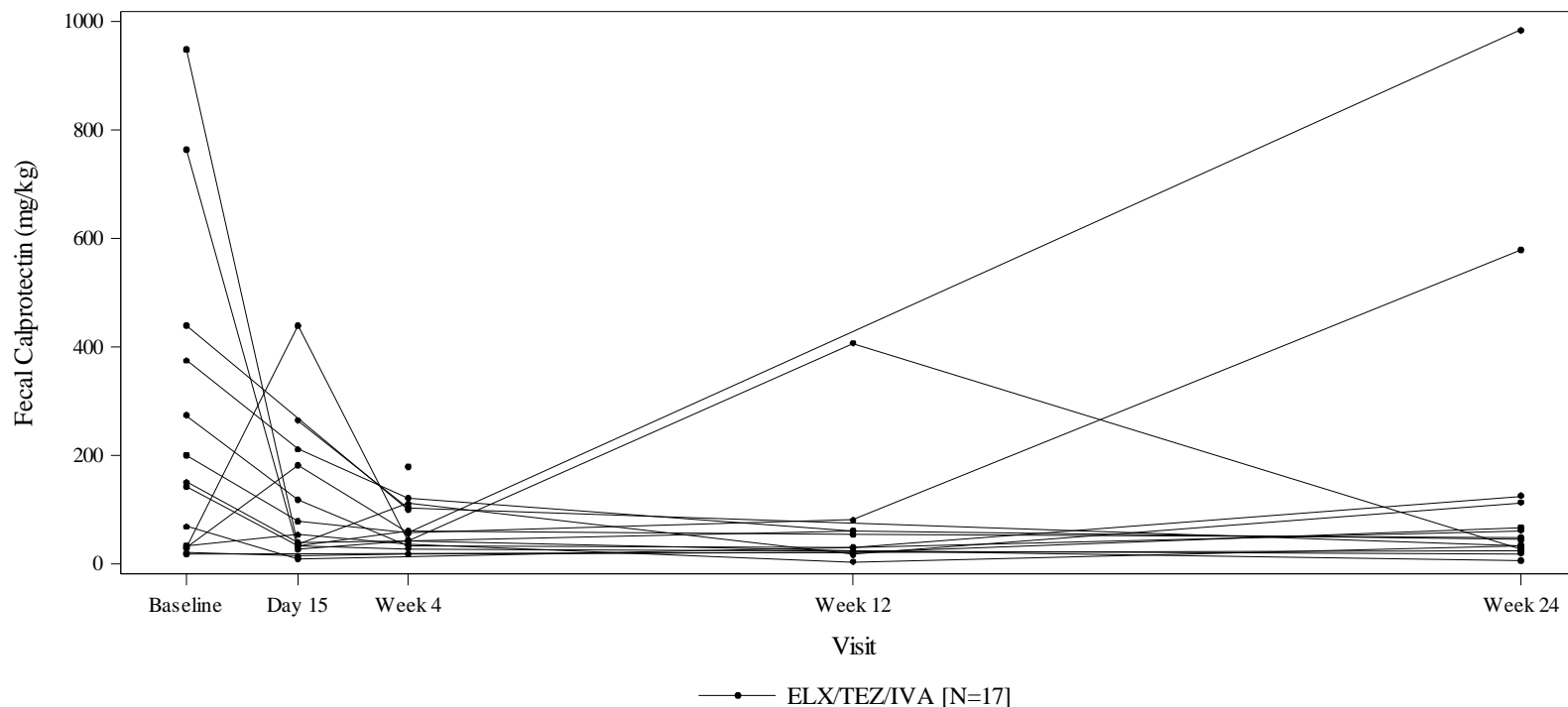


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 45 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fecal-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Figure 2.2.2.8.3  
Spaghetti Plot of Fecal Calprotectin (mg/kg) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 45 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-fecal-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Figure 2.2.2.9.3  
Spaghetti Plot of Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

Page 1 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 50 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-irt-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.9.3

Spaghetti Plot of Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

Page 2 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

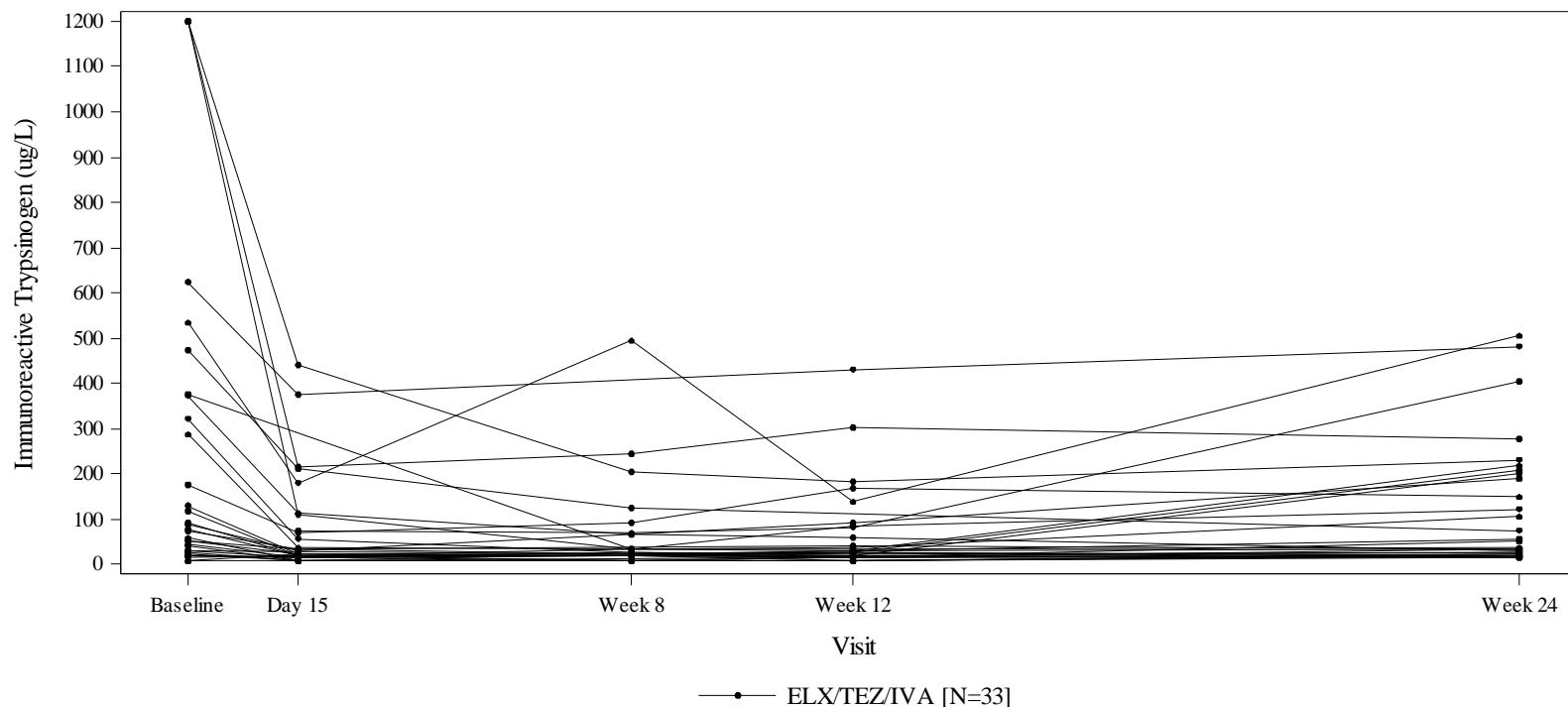
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 50 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-irt-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Figure 2.2.2.9.3  
Spaghetti Plot of Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Geographic region = North America

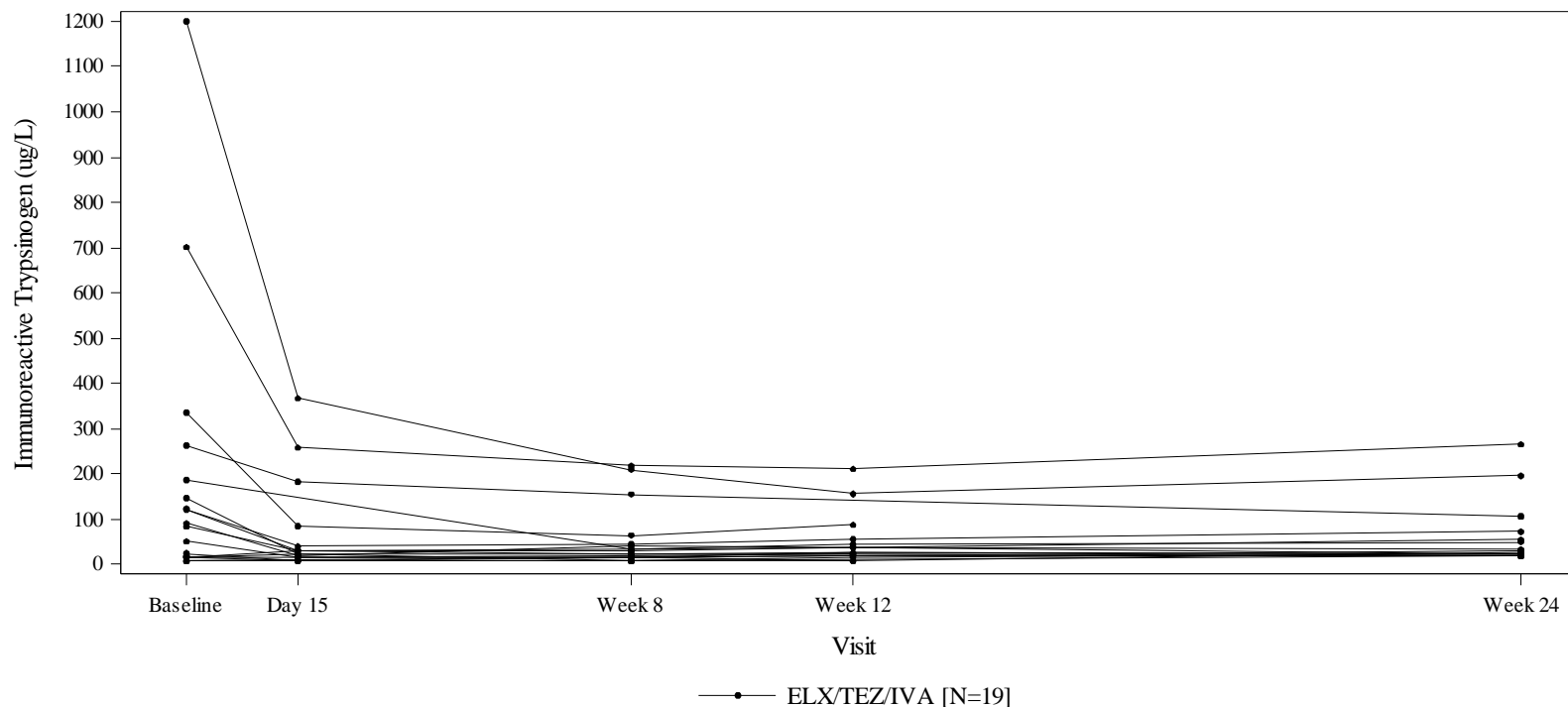


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 50 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-irt-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Figure 2.2.2.9.3  
 Spaghetti Plot of Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 Geographic region = Europe (including Australia)

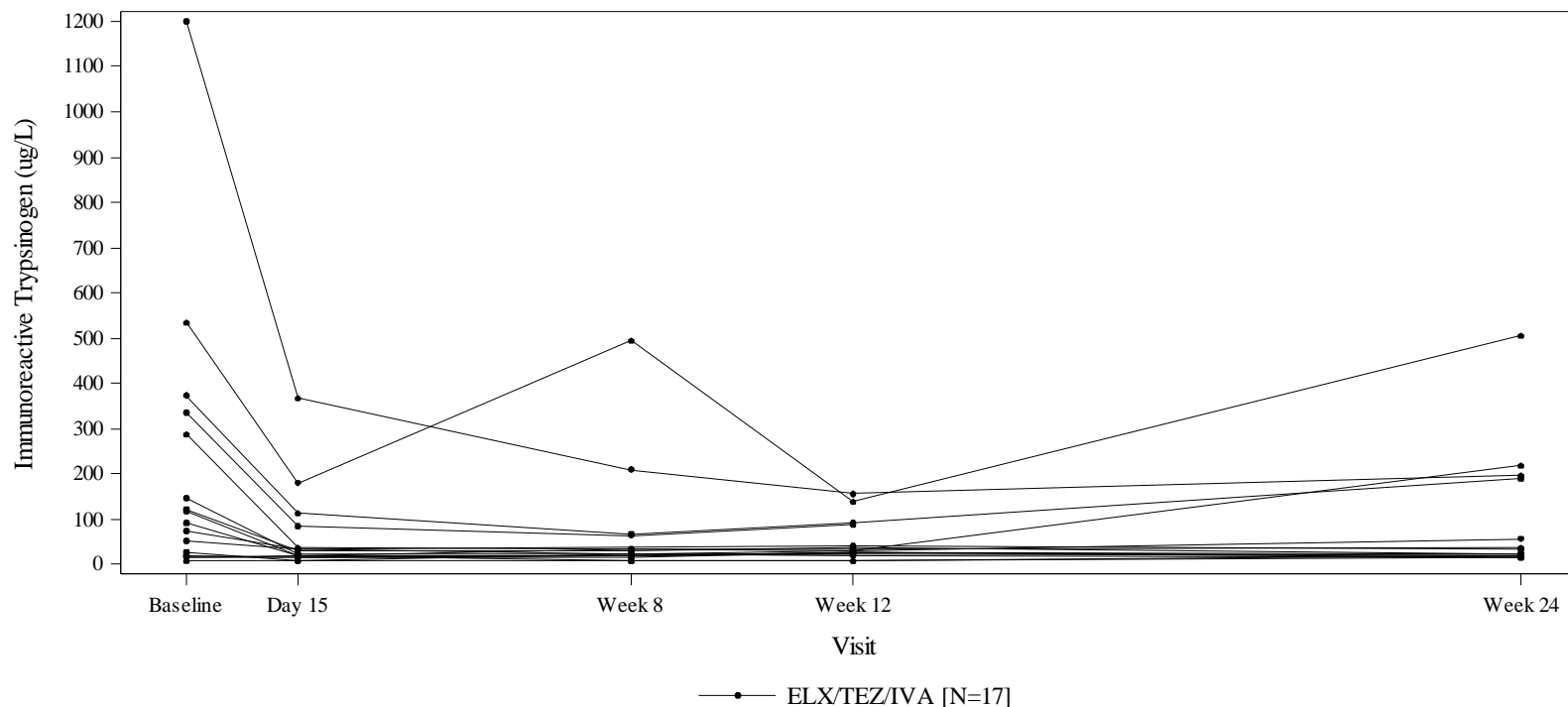


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 50 subjects with baseline records.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-irt-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Figure 2.2.2.9.3  
Spaghetti Plot of Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

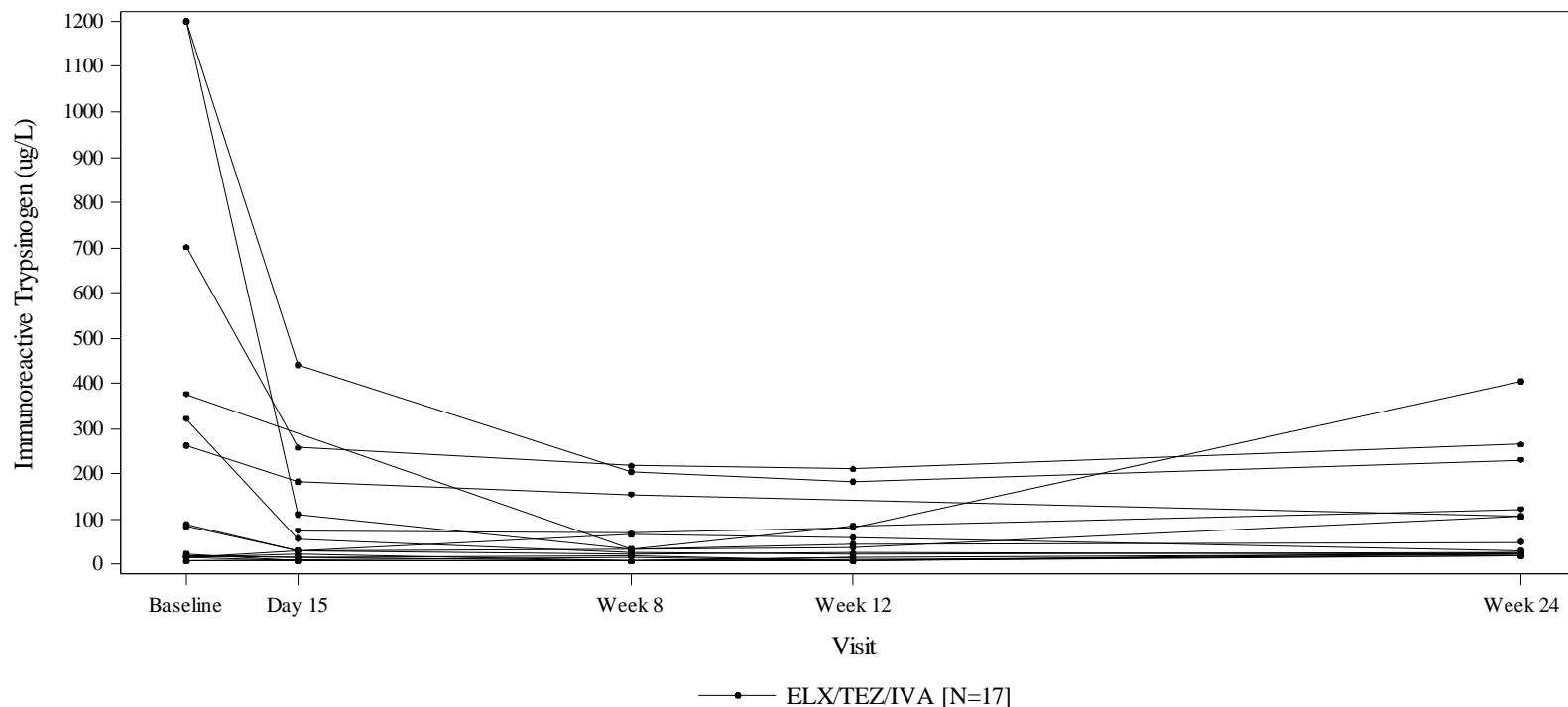


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
- There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 50 subjects with baseline records.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-irt-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Figure 2.2.2.9.3  
 Spaghetti Plot of Immunoreactive Trypsinogen (ug/L) Levels by Subgroups for F/MF - Part B  
 Full Analysis Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 - There are 52 subjects of full analysis set, but there are only 50 subjects with baseline records.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-irt-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:48



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Figure 2.2.2.10.3  
Spaghetti Plot of Lipase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline <14 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-lip-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Figure 2.2.2.10.3  
Spaghetti Plot of Lipase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

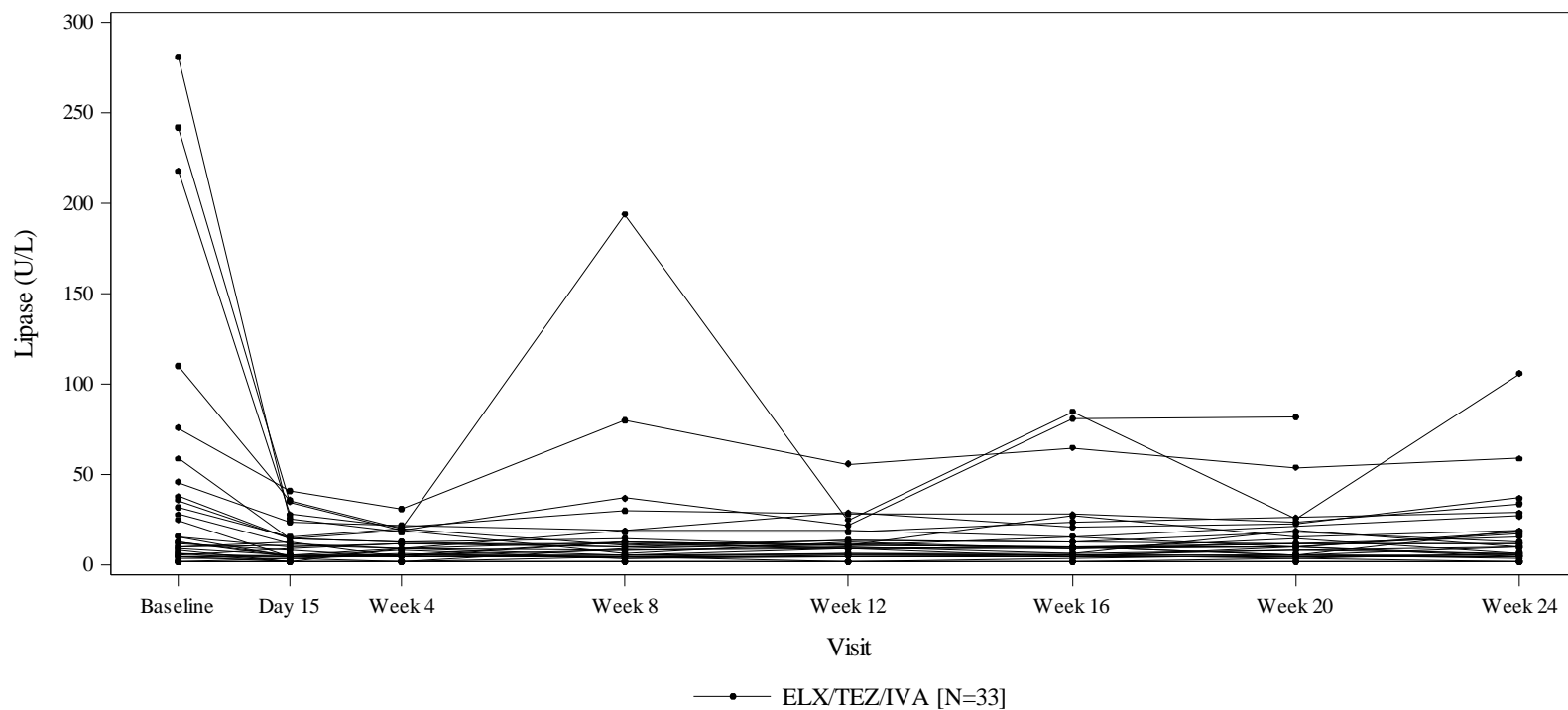
Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-lip-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Figure 2.2.2.10.3  
Spaghetti Plot of Lipase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-lip-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

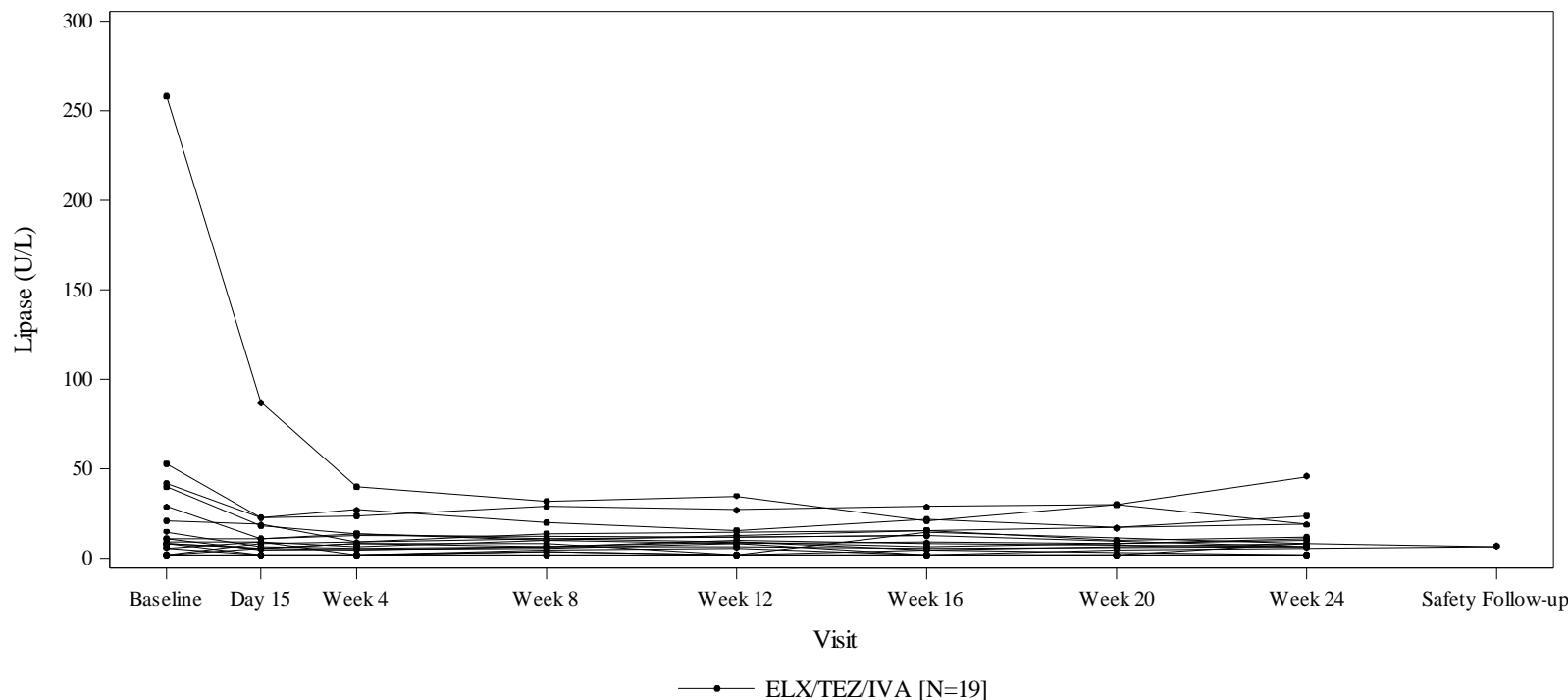
Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.10.3

Spaghetti Plot of Lipase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set

Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

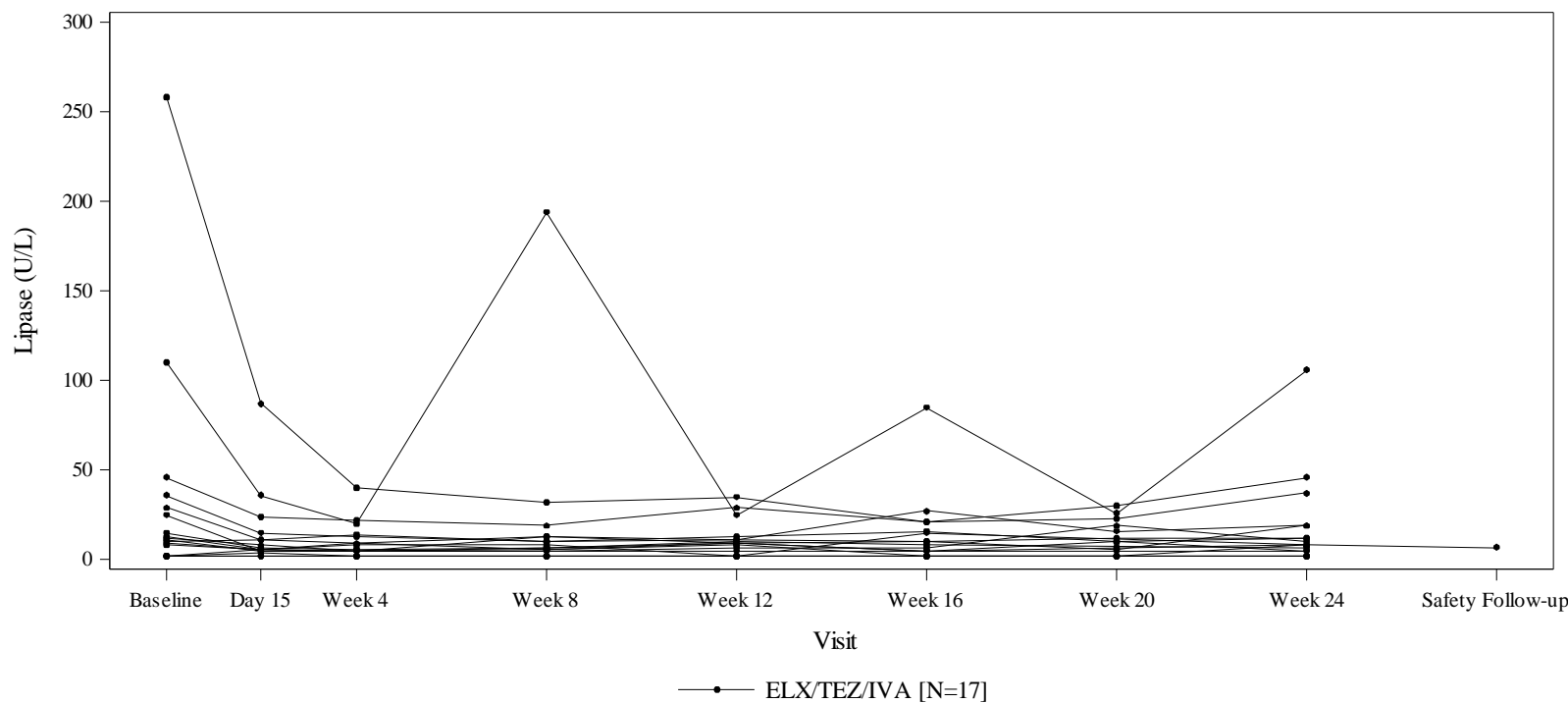
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-lip-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Figure 2.2.2.10.3  
 Spaghetti Plot of Lipase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

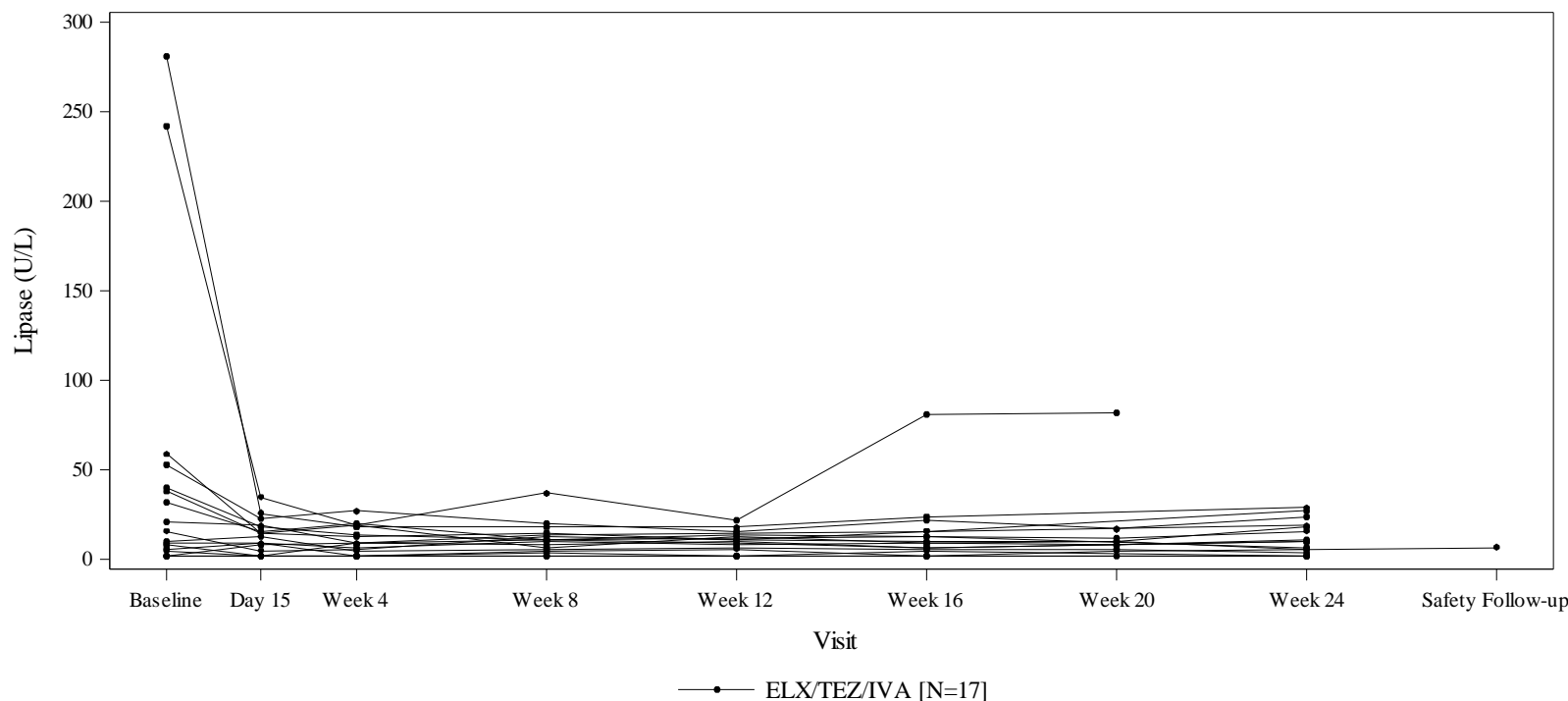


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-lip-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Figure 2.2.2.10.3  
Spaghetti Plot of Lipase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-lip-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Figure 2.2.2.11.3  
Spaghetti Plot of Amylase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline <14 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-amy-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:51

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.11.3

Spaghetti Plot of Amylase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B

Safety Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

Page 2 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-amy-sub-pb-fmf.sas

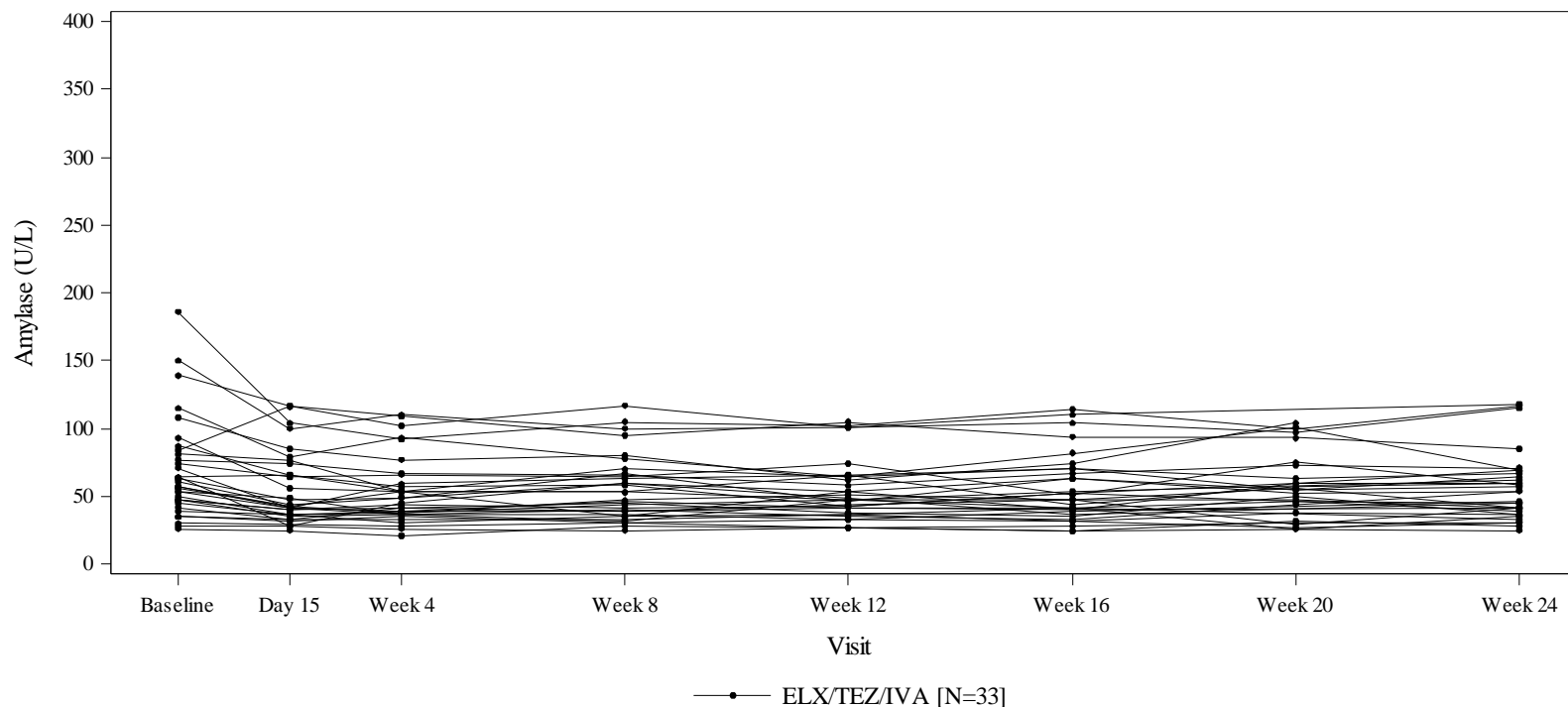
Creation: 13MAR2023 5:51



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Figure 2.2.2.11.3  
Spaghetti Plot of Amylase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = North America

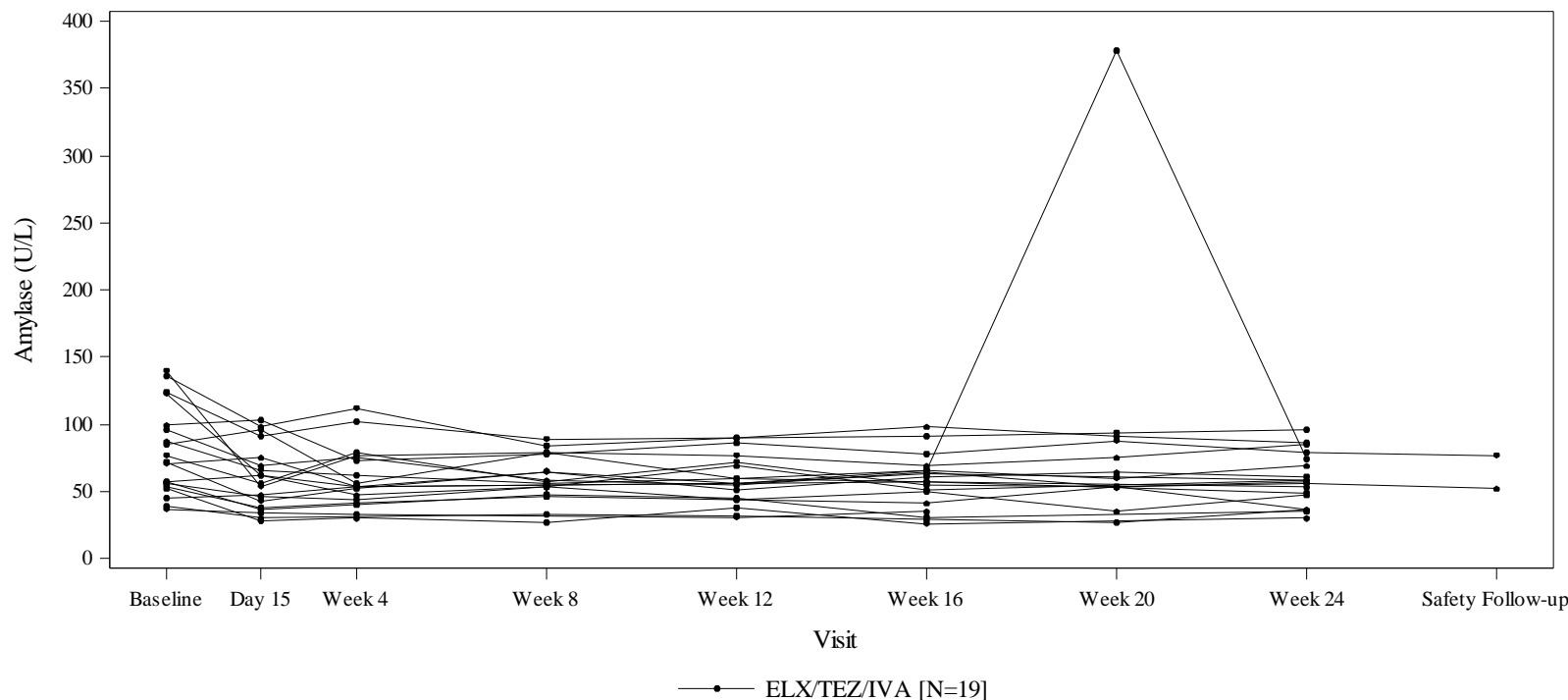


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-amy-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:51

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Figure 2.2.2.11.3  
Spaghetti Plot of Amylase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = Europe (including Australia)

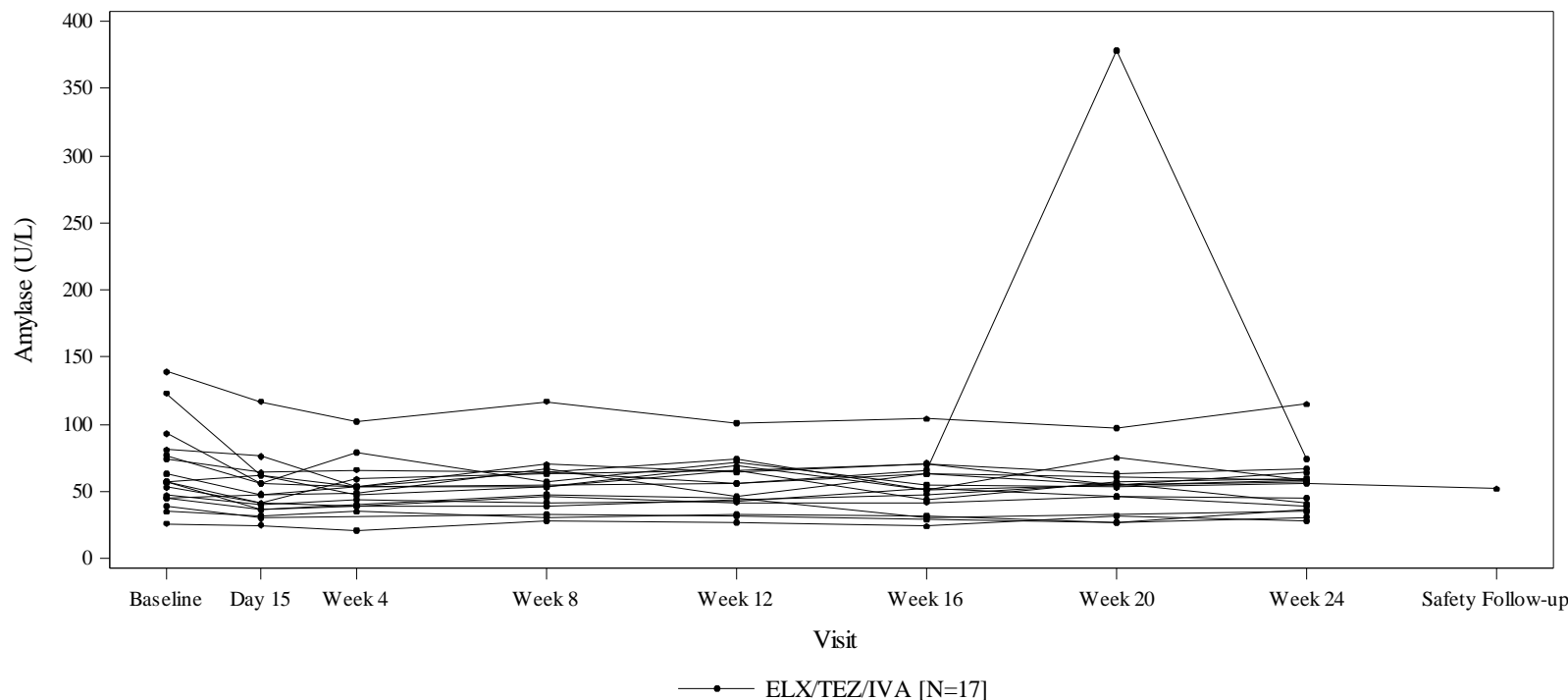


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-amy-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:51

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Figure 2.2.2.11.3  
Spaghetti Plot of Amylase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

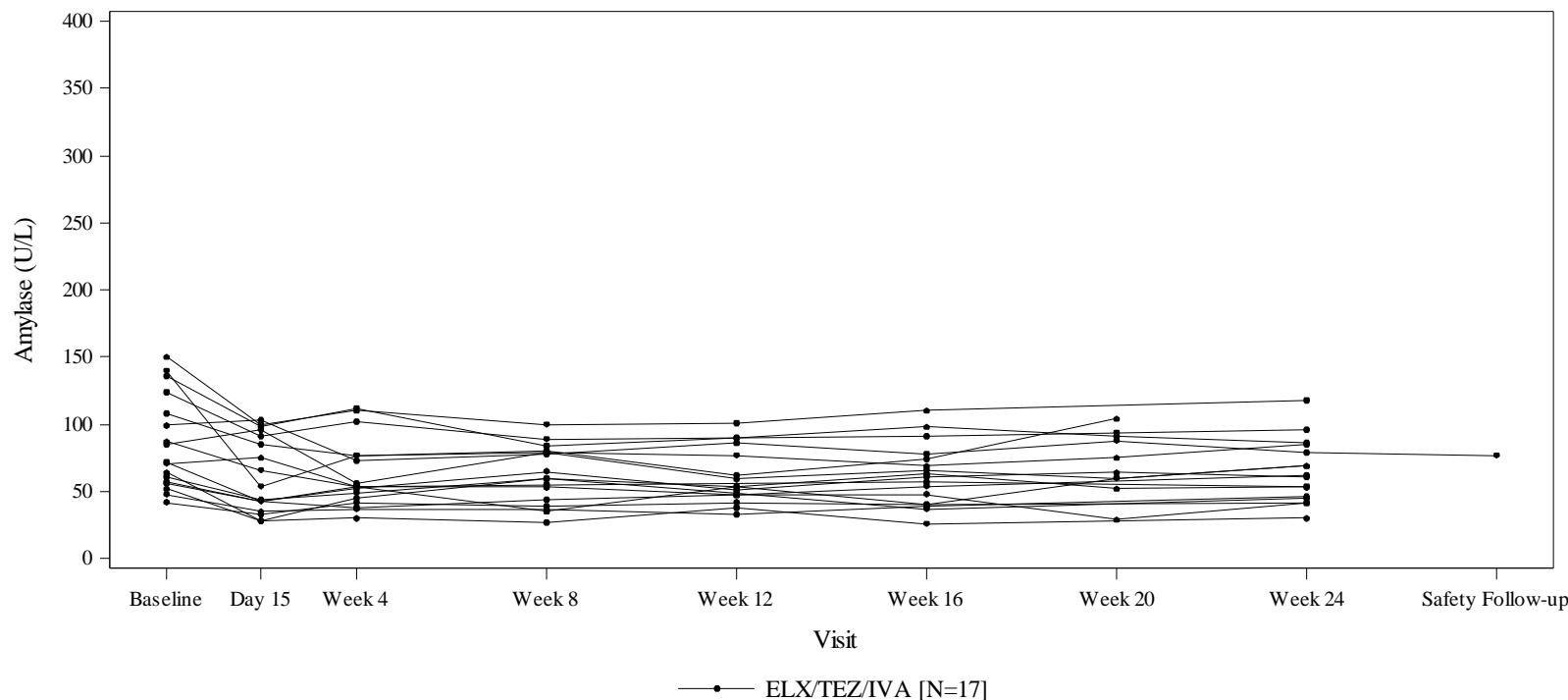


- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-amy-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:51

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Figure 2.2.2.11.3  
Spaghetti Plot of Amylase (U/L) during the Treatment-Emergent Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-lb-amy-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:51

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Figure 2.2.2.13.3  
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

Page 1 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-km-24wks-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 5:52

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.13.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm 5$  days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:52

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Figure 2.2.2.13.3  
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
Geographic region = North America

Page 3 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-km-24wks-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 5:52

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.13.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:52



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Figure 2.2.2.13.3  
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-km-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:52

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Figure 2.2.2.13.3  
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B  
Full Analysis Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-km-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:52

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 1 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.14.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF

- Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline <14 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-hosp-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:53

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.14.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF  
- Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm 5$  days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-hosp-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:53

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.14.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF  
- Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-hosp-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:53

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.14.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF  
- Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-hosp-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:53

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 5 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.14.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF  
- Part B

Full Analysis Set  
LCI<sub>2,5</sub> at baseline <8

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-hosp-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:53

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Figure 2.2.2.14.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF  
- Part B

Full Analysis Set  
LCI<sub>2,5</sub> at baseline ≥8

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-hosp-km-24wks-sub-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 5:53



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Figure 2.2.2.15.3  
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF  
- Part B  
Full Analysis Set  
Body weight at baseline <14 kg

Page 1 of 6

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).  
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.  
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.  
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-iv-km-24wks-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 5:54

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 2 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.15.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF

- Part B

Full Analysis Set

Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm 5$  days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-iv-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:54

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 3 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.15.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF

- Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-iv-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:54

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 4 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.15.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF

- Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-iv-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:54

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 5 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.15.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF

- Part B

Full Analysis Set

LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window ( $\pm$  5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-iv-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:54

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Page 6 of 6

Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Figure 2.2.2.15.3

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF

- Part B

Full Analysis Set

LCI<sub>2,5</sub> at baseline ≥8

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or changed antibiotic therapy, associated with signs and symptoms of a pulmonary infection, as defined in the Clinical Study Protocol.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\figures\f-ce-pe-iv-km-24wks-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 5:54

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 2

Table 2.3.1.1  
 Summary of TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term                 | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                              | 51 (98.08)                     |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders      | 37 (71.15)                     |
| Cough  | 31 (59.62)                     |
| Rhinorrhoea  | 15 (28.85)                     |
| Nasal congestion                                     | 10 (19.23)                     |
| Infections and infestations                          | 28 (53.85)                     |
| COVID-19   | 11 (21.15)                     |
| Upper respiratory tract infection                    | 7 (13.46)                      |
| Gastrointestinal disorders                           | 26 (50.00)                     |
| Vomiting   | 14 (26.92)                     |
| General disorders and administration site conditions | 20 (38.46)                     |
| Pyrexia  | 17 (32.69)                     |
| Investigations                                       | 18 (34.62)                     |
| Alanine aminotransferase increased                   | 7 (13.46)                      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders               | 16 (30.77)                     |
| Rash   | 9 (17.31)                      |
| Metabolism and nutrition disorders                   | 10 (19.23)                     |
| Decreased appetite                                   | 8 (15.38)                      |
| Nervous system disorders                             | 9 (17.31)                      |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.





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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.3.1.1.1  
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                                  | 51 (98.08)                     |
| Grade 1  | 34 (65.38)                     |
| Grade 2  | 17 (32.69)                     |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders          | 37 (71.15)                     |
| Grade 1  | 35 (67.31)                     |
| Grade 2  | 2 (3.85)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Cough  | 31 (59.62)                     |
| Grade 1  | 29 (55.77)                     |
| Grade 2  | 2 (3.85)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Rhinorrhoea  | 15 (28.85)                     |
| Grade 1  | 15 (28.85)                     |
| Grade 2  | 0                              |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-sev-10subjs-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:39

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.3.1.1.1  
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| Nasal congestion   | 10 (19.23)                     |
| Grade 1  | 10 (19.23)                     |
| Grade 2  | 0                              |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Infections and infestations                              | 28 (53.85)                     |
| Grade 1  | 20 (38.46)                     |
| Grade 2  | 8 (15.38)                      |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| COVID-19   | 11 (21.15)                     |
| Grade 1  | 9 (17.31)                      |
| Grade 2  | 2 (3.85)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Upper respiratory tract infection                        | 7 (13.46)                      |
| Grade 1  | 6 (11.54)                      |
| Grade 2  | 1 (1.92)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.3.1.1.1  
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| Gastrointestinal disorders                               | 26 (50.00)                     |
| Grade 1  | 25 (48.08)                     |
| Grade 2  | 1 (1.92)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Vomiting   | 14 (26.92)                     |
| Grade 1  | 14 (26.92)                     |
| Grade 2  | 0                              |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| General disorders and administration site conditions     | 20 (38.46)                     |
| Grade 1  | 17 (32.69)                     |
| Grade 2  | 3 (5.77)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Pyrexia  | 17 (32.69)                     |
| Grade 1  | 14 (26.92)                     |
| Grade 2  | 3 (5.77)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.3.1.1.1  
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| Investigations   | 18 (34.62)                     |
| Grade 1  | 15 (28.85)                     |
| Grade 2  | 3 (5.77)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Alanine aminotransferase increased                       | 7 (13.46)                      |
| Grade 1  | 5 (9.62)                       |
| Grade 2  | 2 (3.85)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Skin and subcutaneous tissue disorders                   | 16 (30.77)                     |
| Grade 1  | 11 (21.15)                     |
| Grade 2  | 5 (9.62)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Rash   | 9 (17.31)                      |
| Grade 1  | 5 (9.62)                       |
| Grade 2  | 4 (7.69)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.3.1.1.1  
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| Metabolism and nutrition disorders                       | 10 (19.23)                     |
| Grade 1  | 9 (17.31)                      |
| Grade 2  | 1 (1.92)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Decreased appetite                                       | 8 (15.38)                      |
| Grade 1  | 8 (15.38)                      |
| Grade 2  | 0                              |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Nervous system disorders                                 | 9 (17.31)                      |
| Grade 1  | 8 (15.38)                      |
| Grade 2  | 1 (1.92)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |
| Injury, poisoning and procedural complications           | 8 (15.38)                      |
| Grade 1  | 7 (13.46)                      |
| Grade 2  | 1 (1.92)                       |
| Grade 3  | 0                              |
| Grade 4  | 0                              |
| Grade 5  | 0                              |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-sev-10subjs-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:39











Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.3.1.5  
 Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events - Total and by Severity for F/MF - Part B  
 Safety Set

|   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|---|--------------------------------|
| Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events | 7 (13.46)                      |
| Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2)               | 7 (13.46)                      |
| Subjects with severe events (Maximum Grade 3/4/5)                 | 0                              |
| Subjects with serious events                                      | 0                              |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaes-et-pb-fmf.sas

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.3.1.6  
 Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events - Total and by Severity for F/MF - Part B  
 Safety Set

|   | ELX/TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) |
|---|--------------------------------|
| Subjects with any Treatment-emergent Rash Events    | 11 (21.15)                     |
| Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2) | 11 (21.15)                     |
| Subjects with severe events (Maximum Grade 3/4/5)   | 0                              |
| Subjects with serious events                        | 0                              |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaes-rash-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:41

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
 Table 2.3.1.7  
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events for F/MF - Part B  
 Safety Set

Page 1 of 1

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 52      |
|  | n (%)       |
| Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events | 5 (9.62)    |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-pex-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:41

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Table 2.3.1.8  
Summary of Death for F/MF - Part B  
Safety Set

Page 1 of 1

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 52      |
| n (%)       |

---

No data met the criteria for this table.

---

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death;  
2) TEAEs leading to death.  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-death-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:42



















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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.3.2.1.2  
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 Geographic region = North America

| System Organ Class<br>Preferred Term                 | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                              | 32 (96.97)                     |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders      | 24 (72.73)                     |
| Cough  | 19 (57.58)                     |
| Rhinorrhoea  | 12 (36.36)                     |
| Gastrointestinal disorders                           | 18 (54.55)                     |
| Vomiting   | 12 (36.36)                     |
| General disorders and administration site conditions | 16 (48.48)                     |
| Pyrexia  | 14 (42.42)                     |
| Infections and infestations                          | 13 (39.39)                     |
| Investigations                                       | 13 (39.39)                     |
| Skin and subcutaneous tissue disorders               | 6 (18.18)                      |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.3.2.1.2  
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 Geographic region = Europe (including Australia)

| System Organ Class<br>Preferred Term                 | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19<br>n (%) |
|--|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                              | 19 (100.00)                    |
| Infections and infestations                          | 15 (78.95)                     |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders      | 13 (68.42)                     |
| Cough  | 12 (63.16)                     |
| Rhinorrhoea  | 3 (15.79)                      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders               | 10 (52.63)                     |
| Gastrointestinal disorders                           | 8 (42.11)                      |
| Vomiting   | 2 (10.53)                      |
| Investigations                                       | 5 (26.32)                      |
| General disorders and administration site conditions | 4 (21.05)                      |
| Pyrexia  | 3 (15.79)                      |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.3.2.1.2  
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

| System Organ Class<br>Preferred Term            | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17<br>n (%) |
|---|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                         | 17 (100.00)                    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 13 (76.47)                     |
| Cough   | 13 (76.47)                     |
| Infections and infestations                     | 11 (64.71)                     |
| Gastrointestinal disorders                      | 10 (58.82)                     |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.



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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.3.2.1.2  
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

| System Organ Class<br>Preferred Term            | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17<br>n (%) |
|---|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                         | 17 (100.00)                    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 13 (76.47)                     |
| Cough   | 10 (58.82)                     |
| Infections and infestations                     | 10 (58.82)                     |
| Gastrointestinal disorders                      | 9 (52.94)                      |

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

















Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.3.2.3.1  
 Subgroup Factor Test for Serious TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set

| System Organ Class | Preferred Term | Subgroup | P-value[1] |
|--------------------|----------------|----------|------------|
|--------------------|----------------|----------|------------|

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - [1] P-value based on Chi-square test.  
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-ser-5pct-sub-test-pb-fmf.sas      Creation: 13MAR2023 4:44



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.3.2.3.2  
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 Body weight at baseline ≥14 kg

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 43<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-ser-5pct-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:45

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.3.2.3.2  
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 Geographic region = North America

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-ser-5pct-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:45



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.3.2.3.2  
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-ser-5pct-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:45

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.3.2.3.2  
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-ser-5pct-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:45







Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.3.2.4.2  
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 Body weight at baseline ≥14 kg

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 43<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-disc-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:46

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

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.3.2.4.2  
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 Geographic region = North America

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 33<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-disc-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.3.2.4.2  
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 Geographic region = Europe (including Australia)

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 19<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-disc-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.3.2.4.2  
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-disc-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
 Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.3.2.4.2  
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
 Safety Set  
 LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

| System Organ Class<br>Preferred Term | ELX/TEZ/IVA<br>N = 17<br>n (%) |
|--------------------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 25.0.  
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
 Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-socpt-disc-sub-pb-fmf.sas  
 Creation: 13MAR2023 4:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 1

Table 2.3.2.5.1  
Subgroup Factor Test for AESI of Treatment-emergent Elevated Transaminase Events for F/MF - Part B  
Safety Set

| Subgroup | P-value[1] |
|----------|------------|
|----------|------------|

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] P-value based on Chi-square test.  
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaesie-et-sub-test-pb-fmf.sas Creation: 13MAR2023 4:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 9       |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaesi-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:47



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 43      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaesi-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = North America

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 33      |
| n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaesi-et-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 4:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = Europe (including Australia)

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 19      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaesi-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.3.2.5.2

Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

---

|             |
|-------------|
| ELX/TEZ/IVA |
| N = 17      |
| n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaes-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:47

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaes-et-sub-pb-fmf.sas



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 9       |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaesi-rash-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 4:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 43      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaesi-rash-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 4:48



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = North America

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 33      |
| n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 4:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = Europe (including Australia)

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 19      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 4:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 4:48

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:48



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 9       |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:49

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline  $\geq 14$  kg

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 43      |
| n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:49

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = North America

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 33      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:49



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = Europe (including Australia)

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 19      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:49

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:49

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline  $\geq 8$

---

| ELX/TEZ/IVA |
|-------------|
| N = 17      |
| n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 25.0.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:49

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier  
Table 2.3.2.8.1  
Subgroup Factor Test for Death for F/MF - Part B  
Safety Set

Page 1 of 1

| Subgroup | P-value[1] |
|----------|------------|
|----------|------------|

No data met the criteria for this table.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.  
- [1] P-value based on Chi-square test.  
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-death-sub-test-pb-fmf.sas  
Creation: 13MAR2023 4:49

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 1 of 6

Table 2.3.2.8.2  
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline <14 kg

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 9       |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.  
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-death-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 2 of 6

Table 2.3.2.8.2  
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Body weight at baseline ≥14 kg

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 43      |
|  | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death;  
2) TEAEs leading to death.  
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-death-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 3 of 6

Table 2.3.2.8.2  
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = North America

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 33      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death;  
2) TEAEs leading to death.  
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-death-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 4 of 6

Table 2.3.2.8.2  
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
Geographic region = Europe (including Australia)

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 19      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.  
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-death-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:50



Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 5 of 6

Table 2.3.2.8.2  
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline <8

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.  
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-death-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:50

Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
Protocol VX20-445-111 Ages 2 through 5 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Page 6 of 6

Table 2.3.2.8.2  
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B  
Safety Set  
LCI<sub>2.5</sub> at baseline ≥8

---

|  | ELX/TEZ/IVA |
|--|-------------|
|  | N = 17      |
|  | n (%)       |

---

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.  
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).  
Program: GMA\VX445\germandossier\111\tables\t-death-sub-pb-fmf.sas

Creation: 13MAR2023 4:50