Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 C

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 Gating-Mutation aufweisen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 6
Abkürzungsverzeichnis 7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 10
4.2 Methodik 29
4.2.1 Fragestellung 29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 34
4.2.3 Informationsbeschaffung 39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 46
4.2.5.3 Meta-Analysen 47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 56
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 57
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 62
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 67

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 69
4.3.2 Weitere Unterlagen 69
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 69
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 69
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 70
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 70
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 70
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 72
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 73
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 73
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 73
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 73
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 74
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 74
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 75
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 76
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 76
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 76
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen 77
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen 77
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 80
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 81
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 83
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 84
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 84
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 84
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 85
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 85
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 85
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 87
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 98
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 99
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 99
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 99

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 99
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 100
4.6 Referenzliste 101
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 106
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 111
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 113
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 118
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 164
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 167

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Charakterisierung der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien 14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT 15
Tabelle 4-3: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation 18
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT 35
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht vergleichende Studien 37
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 65
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 68
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 68
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 70

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 70
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 71
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 71
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 72
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 74
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 74
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 74
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 75
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 84
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 84
Tabelle 4-37: Charakterisierung der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien 86
Tabelle 4-38: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation 89
Tabelle 4-39: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 99
Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 165
Tabelle 4-41 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 168

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
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 und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FEV_1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced exspiratory volume in 1 second)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
$LCI_{2,5}$	Anzahl der Lungenumschläge, die erforderlich sind, um die end-tidale Inertgaskonzentration auf 1/40 des Startwertes zu reduzieren

Abkürzung	Bedeutung
LS	Least Squares
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
NCT	National Clinical Trial number
NHS	National Health Service
PASS	Post Authorization Safety Study
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RF	Restfunktion (residual function)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
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
TEZ	Tezacaftor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Arzneimittel Kaftrio® (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor[1]) 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[2] 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 C der (Klein-)Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren

[1] 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.
[2] Patienten, die auf dem zweiten Allel eine R117H-Mutation tragen, werden ebenfalls im Anwendungsgebiet C betrachtet.

mit F508del/Gating-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 C wird diejenige Teilpopulation adressiert, die eine F508del/Gating-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 ≥10 kg bis <14 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥14 kg) und der zusätzlichen Einnahme eines Beutels Granulat mit Ivacaftor am Abend (59,5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥10 kg bis <14 kg; 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥14 kg). Beide Gaben sollen im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden (2).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (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 Gating-Mutation aufweisen, wird Ivacaftor 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 Ivacaftor im Beschluss des G-BA vom November 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 2 bis 5 Jahren heranzuziehen ist, da seit der G-BA-Beratung keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen wurden. Ivacaftor ist seit 2012 als Monotherapie für Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen zugelassen. Die Zulassung wurde sukzessiv auf weitere Gating-Mutationen (inklusive R117H) und Altersklassen erweitert. Zum aktuellen Zeitpunkt ist Ivacaftor zugelassen für die Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (5, 6).

Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best Supportive Care (BSC)

erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren (1). Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Im vorliegenden Modul 4 C wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination weiterhin als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezeichnet; analog wird bei der entsprechenden Komparatortherapie ebenfalls die zusätzliche Gabe von BSC nicht mit aufgeführt.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität

- Absolute Veränderung des Lung Clearance Index $(LCI)_{2,5}$
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent [FEV_1%])
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter (Body Mass Index [BMI], BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, 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
    - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
    - Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation

- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation

- Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Atmungssystem“, „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R

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 ≥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 ≥3) nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:
  - Erhöhte Transaminasewerte
  - Hautausschlag
  - Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

Eine ausführliche Darstellung der als relevant betrachteten Endpunkte, welche auch für das vorliegende Anwendungsgebiet C zutreffend sind, findet sich im Modul 4 A der vorliegenden Nutzenbewertung bzw. in den Modulen der Nutzenbewertungen für die Älteren (7-9).

Datenquellen

Für das vorliegende 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 Gating-Mutation aufweisen, werden, aufgrund fehlender Daten, pivotale Studien betrachtet. Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX20-445-111, welche Patienten mit

F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst.

Die Ableitung des Zusatznutzens 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 Gating-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. Außerdem können die Daten anderer Genotypen übertragen werden. Für Anwendungsgebiet A liegt die zulassungsbegründende Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 vor. Für Patienten von 6 bis 11 Jahren können die RCT VX19-445-116 (Patienten mit F508del/MF-Mutation) und die einarmige Zulassungsstudie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) herangezogen werden. Für Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation umfasst die Evidenz eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und mit F508del/RF-Mutation). Des Weiteren wurden die Ergebnisse der weiteren pivotalen Studie der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, Patienten mit F508del/MF-Mutation) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert. Tabelle 4-1 bietet einen Überblick der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien.

Tabelle 4-1: Charakterisierung der für den Evidenztransfer 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
VX18-445-104	Doppelblinde, parallele RCT Zulassungsstudie	Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation oder F508del/RF-Mutation	IVA/TEZ/ELX, IVA oder TEZ/IVA	8 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

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer
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 Selektion von RCT wurden die nachfolgenden in Tabelle 4-2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt.

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

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Population	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 Gating-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 Gating-Mutation oder 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 oder Personen ohne zystische Fibrose	A1
Intervention	Für Patienten von ≥10 kg bis <14 kg: • einmal täglich Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/ Elexacaftor 80 mg (morgens) plus Ivacaftor 59,5 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patienten ≥14 kg: • einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
	Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden			
Vergleichs-therapie	Ivacaftor	E3	Andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	E6	Weniger als 8 Wochen	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikations-typ	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. 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 wurde 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 einer Subpopulation der hochwertigen RCT VX18-445-104, die RCT VX17-445-102 und die RCT VX19-445-116 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien weisen auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglichen den direkten Vergleich zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der zVT Ivacaftor bzw. BSC.

Des Weiteren liegen Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudien VX20-445-111 und VX18-445-106 sowie die Verlängerungsstudie zur Studie VX20-445-111 (VX20-445-112) vor. Die Studien sind mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm prinzipiell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch liefern diese Studien wichtige Evidenz zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

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 Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 der vorliegenden Nutzenbewertung bzw. in den Modulen der Nutzenbewertungen für die Älteren (7-9)).

Evidenzstufe

Mit der RCT VX18-445-104, der RCT VX17-445-102 und der RCT VX19-445-116 liegen Studien mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib). Die Studien VX20-445-111, VX18-445-106 und VX20-445-112 weisen mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad auf (Evidenzstufe IV).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das vorliegende Indikationsgebiet für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst 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 aufweisen.

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet C werden aufgrund fehlender Daten pivotale Studien zum Zwecke des Evidenztransfers betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt durch Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. Außerdem können die Daten anderer Genotypen übertragen werden. Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX20-445-111, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Auch deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 wird für den Evidenztransfer betrachtet. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102 und VX18-445-104) bzw. von 6 bis 11 Jahren (VX18-445-106 und VX19-445-116) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

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.

In der Zulassungsstudie VX20-445-111 zeigte sich unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels $LCI_{2,5}$), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Stabilisierung von Wachstumsparametern (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) sowie eine Verbesserung der Pankreasfunktion (gemessen mittels fäkaler Elastase-1) und des Pankreasgewebsstresses (gemessen mittels immunreaktivem Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum und pankreatischer Amylase im Serum). Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf. Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit wurden in der Studie VX20-445-111 keine auffälligen Abweichungen hinsichtlich der Häufigkeiten und des Musters der häufigsten Nebenwirkungen bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren im Vergleich zu den älteren Populationen beobachtet. Die Effekte hielten in der Verlängerungsstudie VX20-445-112 an. 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 (8, 10, 11). In Tabelle 4-3 sind die Ergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation

Endpunkt	**Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)**	
Morbidität		
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,92±0,12 [-1,16; -0,67]; <0,0001
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-52,68±2,13 [-56,97; -48,39]; <0,0001
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,10±0,58 [-0,06; 0,26]; 0,2347

Endpunkt	**Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)**	
Absolute Veränderung des BMI z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,14±0,06 [0,02; 0,26]; 0,0243
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,05±0,04 [-0,04; 0,13]; 0,2729
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,07±0,03 [-0,13; -0,01]; 0,0187
Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	25,95±10,69 [3,98; 47,92]; 0,0224
Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-96,24±50,47 [-198,87; 6,40]; 0,0652
Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-135,48±13,03 [-161,65; -109,30]; <0,0001
Absolute Veränderung der Lipase im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-21,41±2,21 [-25,85; -16,97]; <0,0001
Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-15,70±1,66 [-19,02; -12,37]; <0,0001
Pulmonale Exazerbationen		
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)

Endpunkt	**Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)**	
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	n/N (%)	0/52 (0)
Sicherheit/Verträglichkeit		
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)
Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
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)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
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)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	n/N (%)	26/52 (50,00)
PT: Erbrechen	n/N (%)	14/52 (26,92)
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)

Endpunkt	**Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)**	
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.		

Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation zu positiven, patientenrelevanten Effekten führt. Für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ergibt sich somit in der Abwägung aller patientenrelevanten Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens für das Gesamtkollektiv für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch konnte anhand der Daten der Studie VX18-445-104 die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation belegt werden. Gegenüber der Ivacaftor-Monotherapie ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in den Bereichen der Morbidität (FEV_1%, Schweißchlorid-Konzentration, Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) überlegen (9). Bei CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren zeigte Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

(zuzüglich Ivacaftor) eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bzw. ab 12 Jahren (12).

Die Ergebnisse der klinischen Studien für die Kinder im Alter ab 12 Jahren 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) (13) sowie einer Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers (14) 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) (13) sowie eine Verbesserung der Lungenfunktion, des BMI-Wertes (13, 14) und der Schweißchlorid-Konzentration (14). 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 (13).

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 (15).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten und anderen Genotypen

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit derselben Mutation und die Übertragbarkeit der Studienergebnissen von CF-Patienten mit F508del/MF-Mutation auf CF-Patienten mit F508del/Gating-Mutation in derselben bzw. unterschiedlicher Altersgruppe wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patienten

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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (16) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Älteren auf Jüngere 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 (17). Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Diese sieht die EMA in der vorliegenden Indikation gegeben: So stellt sie fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung,

eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patienten ab 2 Jahren (bzw. 6 Jahren sowie ab 12 Jahren) vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegen (12).

Evidenztransfer von anderen Genotypen

Neben dem altersübergreifenden Evidenztransfer ist auch ein mutationsübergreifender Evidenztransfer möglich, welcher im Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) begründet ist: Für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target" der Tripel-Kombinationstherapie ist (12). Die Effektivität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist somit weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens, was sich sowohl in der breiten Zulassung der Therapie widerspiegelt als auch von klinischen Experten bestätigt wird (u. a. in den Stellungnahmeprozessen zur Tripel-Therapie für CF-Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren) (18, 19).

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 (11, 20). Anders ist dies bei der zVT Ivacaftor als Monotherapie. Ivacaftor alleine, also ohne die Kombination mit Tezacaftor und Elexacaftor, wirkt nicht auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit einer F508del-Mutation (21). Für die Ivacaftor-Monotherapie konnte bei Patienten mit hF508del-Mutation in der Phase-II-Studie VX08-770-104 gezeigt werden, dass Ivacaftor allein keine klinische Wirksamkeit bei hF508del-Patienten hat: Es konnte keine Verbesserung des FEV_1% gezeigt werden (22). Die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wirkt durch die beiden CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor bei einer F508del/Gating-Mutation zusätzlich zum Proteinprodukt des Allels mit der Gating-Mutation auch auf das Proteinprodukt des Allels mit der F508del-Mutation. Wichtig ist dabei, dass das Ansprechen des Proteinproduktes des Gating-Mutation-Allels auf Ivacaftor erhalten bleibt; die Wirksamkeit der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kommt also zusätzlich zur Wirksamkeit durch die Ivacaftor-Monotherapie auf das Gating-Allel zustande und es wird erwartet, dass somit eindrucksvolle, bisher nicht erreichte Behandlungseffekte erzielt werden können.

Dementsprechend können die Ergebnisse für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/Gating-Mutation herangezogen werden. Die in der Zulassungsstudie VX20-445-111 gezeigte Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit einer F508del/MF-Mutation sollte mindestens auch für das Anwendungsgebiet C erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Somit sollten auch die Ergebnisse der pivotalen Studien für Patienten mit einer F508del/MF-

Mutation anderer Altersgruppen (Studie VX17-445-102 für Patienten ab 12 Jahren sowie RCT VX19-445-116 und VX18-445-106 für Patienten von 6 bis 11 Jahren) einbezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert werden. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet (18) und sie empfehlen den Einsatz bei allen CF-Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation (19).

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammengefasst zeigt sich, dass entsprechend der Rationalen des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Ivacaftor-Kombinationen die Übertragbarkeit der Daten von älteren CF-Patienten mit F508del/Gating-Mutation auf Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit derselben Mutation bzw. die Übertragbarkeit von Daten anderer Genotypen aus den folgenden Gründen gegeben ist:

- 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 (23, 24).

- 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), VX17-445-103 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation), VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation; Patienten mit F508del/RF-Mutation), VX18-445-106 (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 (12, 25).

- Es wurde eine klinisch relevante Wirkung bei Patienten von 2 bis 5 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit denselben Genotypen waren.

- In der Studie VX18-445-104 konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit demselben Genotyp gezeigt werden (9).

- 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 (19).

- Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patienten ab 6 und ab 12 Jahren sind identisch (Ivacaftor).

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX18-445-104 (Patienten mit F508del/Gating-Mutation) bzw. VX17-445-102 (Patienten mit F508del/MF-Mutation) in der Altersgruppe ab 12 Jahren sowie der Studien VX19-445-116 und VX18-445-106 für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation von 6 bis 11 Jahren und der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation von 2 bis 5 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. Durch die breite Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz (2).

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 (26), die auf eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse intrauterin zurückzuführen ist (27). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (26, 28-30). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (31). Auch Lebererkrankungen (32) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (33, 34) 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 (35). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der

Mehrzahl der CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar (34, 36-38). 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 (39) und einer verbesserten Lebenserwartung (39-42) 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 (43, 44). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (28, 45). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (46), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (31, 47) 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 kausal wirksamen Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Kinder mit F508del/Gating-Mutation bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten zu.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren beschreiben Experten die Bedeutung des frühen Therapiestarts: „Das spricht ganz klar dafür, dass man Kinder möglichst früh behandeln sollte. Wir hoffen, sogar noch viel früher als über die Zulassungserweiterung, über die wir gerade sprechen“ (19). Darüber hinaus betonen die Experten explizit die Notwendigkeit eines frühen Therapiestarts im vorliegenden Anwendungsgebiet: „Wir wissen, dass wir auch in den Bereichen C bis E einen deutlichen Effekt der Therapie in der Gruppe über 12 Jahre haben, für die wir schon eine Zulassung haben. […] Bei den Kinderpneumologen an sich ist es so, dass es […] schwer nachvollziehbar ist, dass wir kleineren Kindern diese Therapie vorenthalten sollten, sondern wir wollen, wie eben gesagt, alle Kinder möglichst früh und möglichst effektiv behandeln können“ (19). Durch die vorliegende Indikationserweiterung für (Klein-)Kinder kann ein noch früherer Behandlungsbeginn ermöglicht werden, dem auch der G-BA aufgrund der Progredienz eine besondere Bedeutung zugesprochen hat.

Die Daten einer Überlebenszeit-Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/Gating-Mutation beruhen, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem zweiten

Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu Ivacaftor gesteigert werden kann. Der geschätzte Zugewinn liegt bei 13,7 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung. Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr von mindestens 13 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet, deren derzeitige mediane Lebenserwartung bei Behandlung mit der zVT Ivacaftor 70,7 Jahre beträgt. Die Modellierung 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/Gating-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt (48).

Das Modell zeigte in einer Analyse von Lopez et al. (49) 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.

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 (50). 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 (51, 52). Diese Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (51, 52) 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 liegt für ältere und jüngere CF-Patienten mit derselben Mutation eine identische genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie

sowie ein progredienter Krankheitsverlauf vor. Zudem können aufgrund des Wirkprinzips der hier zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Ergebnisse für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) derselben sowie von älteren Altersgruppen als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/Gating-Mutation herangezogen werden. Hinzu kommt, dass ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn eine besondere Bedeutung hat und klinische Studien in dieser Altersgruppe in der Durchführung eingeschränkt sind.

Auf Basis der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und ab 12 Jahren und des beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten von 6 bis 11 Jahren sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX18-445-104 bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet C ein Zusatznutzen. Da für diese Altersgruppe Studiendaten (gegenüber der zVT) fehlen, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden. Daher liegt für **Anwendungsgebiet C** ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.

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[3]), welches als Kombinationstherapie mit Ivacaftor gegeben wird (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor])[4] (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 erweitertet. Das entscheidende Kriterium für die zulassungskonforme Anwendung ist nun das Vorhandensein mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen (53, 54). 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,

[3] 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.
[4] 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 C umfasst 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 tragen, die mit einem Gating-Defekt[5] 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 Gating-Mutation aufweisen oder als Patienten mit F508del/Gating-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/Gating-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) (55), 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 aufweisen (Modul 4 C)

[5] 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 C wird diejenige Teilpopulation adressiert, die eine F508del/Gating-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 ≥10 kg bis <14 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥14 kg) und der zusätzlichen Einnahme eines Beutels Granulat mit Ivacaftor am Abend (59,5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥10 kg bis <14 kg; 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥14 kg). 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 Gating-Mutation aufweisen, wird Ivacaftor 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 Ivacaftor im Beschluss des G-BA vom November 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 2 bis 5 Jahren heranzuziehen ist, da seit der G-BA-Beratung keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen wurden. Ivacaftor ist seit 2012 als Monotherapie für Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen zugelassen. Die Zulassung wurde sukzessiv auf weitere Gating-Mutationen (inklusive R117H) und Altersklassen erweitert. Zum aktuellen Zeitpunkt ist Ivacaftor zugelassen für die Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (5, 6).

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). Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz,

Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Im vorliegenden Modul 4 C wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination weiterhin als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezeichnet; analog wird bei der entsprechenden Komparatortherapie ebenfalls die zusätzliche Gabe von BSC nicht mit aufgeführt.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität

- Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, 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
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
- Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Atmungssystem“, „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R

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 ≥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 ≥3) nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:
  - Erhöhte Transaminasewerte
  - Hautausschlag
  - Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

Eine ausführliche Darstellung der als relevant betrachteten Endpunkte, welche auch für das vorliegende Anwendungsgebiet C zutreffend sind, findet sich in den Modulen 4 A der vorliegenden Nutzenbewertung bzw. in den Modulen der Nutzenbewertungen für die Älteren (7-9).

Studientypen

Für das vorliegende 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 Gating-Mutation aufweisen, werden, aufgrund fehlender Daten, pivotale Studien betrachtet. Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX20-445-111, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst.

Die Ableitung des Zusatznutzens 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 Gating-Mutation

aufweisen, erfolgt durch die Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. Außerdem können die Daten anderer Genotypen übertragen werden. Für Anwendungsgebiet A liegt die zulassungsbegründende Studie VX20-445-111 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 (zur detaillierten Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation und der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 siehe Modul 4 A Abschnitte 4.2.5.2 und 4.2.5.5) vor. Für Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation liegt die RCT VX19-445-116 und die einarmige, zulassungsbegründende Studie VX18-445-106 vor (zur detaillierten Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation und der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studien VX19-445-116 und VX18-445-106 siehe Modul 4 A Abschnitte 4.2.5.2 und 4.2.5.5 des entsprechenden Verfahrens [Vorgangsnummer 2022-02-15-D-773] (8)). Für Patienten ab 12 Jahren mit demselben Genotyp umfasst die Evidenz eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und Patienten ab 12 Jahren mit F508del/RF-Mutation, zur detaillierten Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation und der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie VX18-445-104 siehe Modul 4 C Abschnitte 4.2.5.2 und 4.2.5.5 des entsprechenden Verfahrens [Vorgangsnummer 2021-06-01-D-685] (9)). Für Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation liegt die RCT VX17-445-102 vor, eine detaillierte Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation und der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie ist in Modul 4 A Abschnitte 4.2.5.2 und 4.2.5.5 des entsprechenden Verfahrens [Vorgangsnummer 2020-09-01-D-584] zu finden (10).

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

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	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 Gating-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 Gating-Mutation oder 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 oder Personen ohne zystische Fibrose	A1
Intervention	Für Patienten von ≥10 kg bis <14 kg: • einmal täglich Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/ Elexacaftor 80 mg (morgens) plus Ivacaftor 59,5 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patienten ≥14 kg: • einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Ivacaftor	E3	Andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
	• Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet			
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	E6	Weniger als 8 Wochen	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikations-typ	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.
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 C 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 Gating-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 ≥10 kg bis <14 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥14 kg) und der zusätzlichen Einnahme eines Beutels Granulat mit Ivacaftor (59,5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥10 kg bis <14 kg; 75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥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 Gating-Mutation aufweisen, wird Ivacaftor 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 demselbem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) (1). Zudem wurde Ivacaftor im Beschluss des G-BA vom November 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 2 bis 5 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, die die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der CF beschreiben.

Studientyp

Es wird nach RCT gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen. Darüber hinaus wird 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 8 Wochen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet C als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen, da sie in der einzigen randomisierten Studie für das Anwendungsgebiet C bei Patienten ab 12 Jahren als maximale Behandlungsdauer realisiert wurde.

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

Es gelten für die Suche nach nicht 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 Studienselektion für nicht vergleichende Studien

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	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 Gating-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 Gating-Mutation oder	A1

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
			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 oder Personen ohne zystische Fibrose	
Intervention	Für Patienten von ≥10 kg bis <14 kg: • einmal täglich Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/ Elexacaftor 80 mg (morgens) plus Ivacaftor 59,5 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patienten ≥14 kg: • einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Nicht zutreffend	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Keine Einschränkung auf RCT	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	E6	Weniger als 8 Wochen	A6

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikations-typ	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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten

zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

- ClinicalTrials.gov
- 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[6]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

[6] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 Rechercheschritte. 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)[7]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[8] bzw. STROBE-

[7] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[8] 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.

Statements[9] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

[9] 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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für Erläuterungen hinsichtlich der Evidenzgrundlage der Nutzenbewertung 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 Gating-Mutation aufweisen, siehe Abschnitt 4.2.1 Unterkapitel Studientypen sowie Modul 4 A.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[11] werden.

[10] 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.
[11] 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.

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[12, 10] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

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

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

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

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

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

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

Es werden keine Subgruppenergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt.

Für Erläuterungen hinsichtlich der Evidenzgrundlage der Nutzenbewertung 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 Gating-Mutation aufweisen, siehe Abschnitt 4.2.1 Unterkapitel Studientypen.

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 Analysemethode darstellen[13]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[14] 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)[15] und Rücker (2012)[16] 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[17].

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).

[13] 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.
[14] 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.
[15] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[16] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[17] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair 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[18, 19, 20]

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.

[18] 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.
[19] 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
[20] 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.

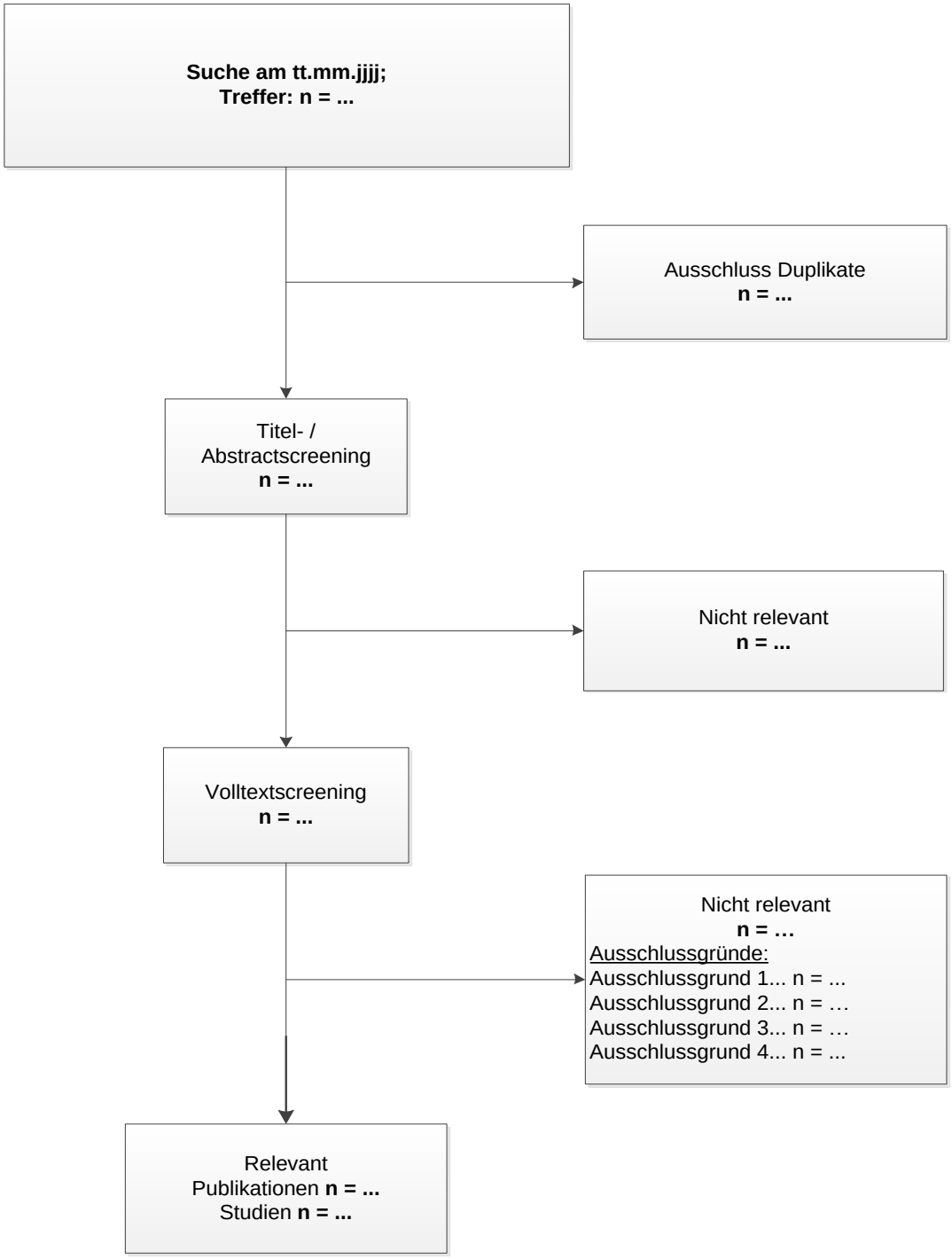

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

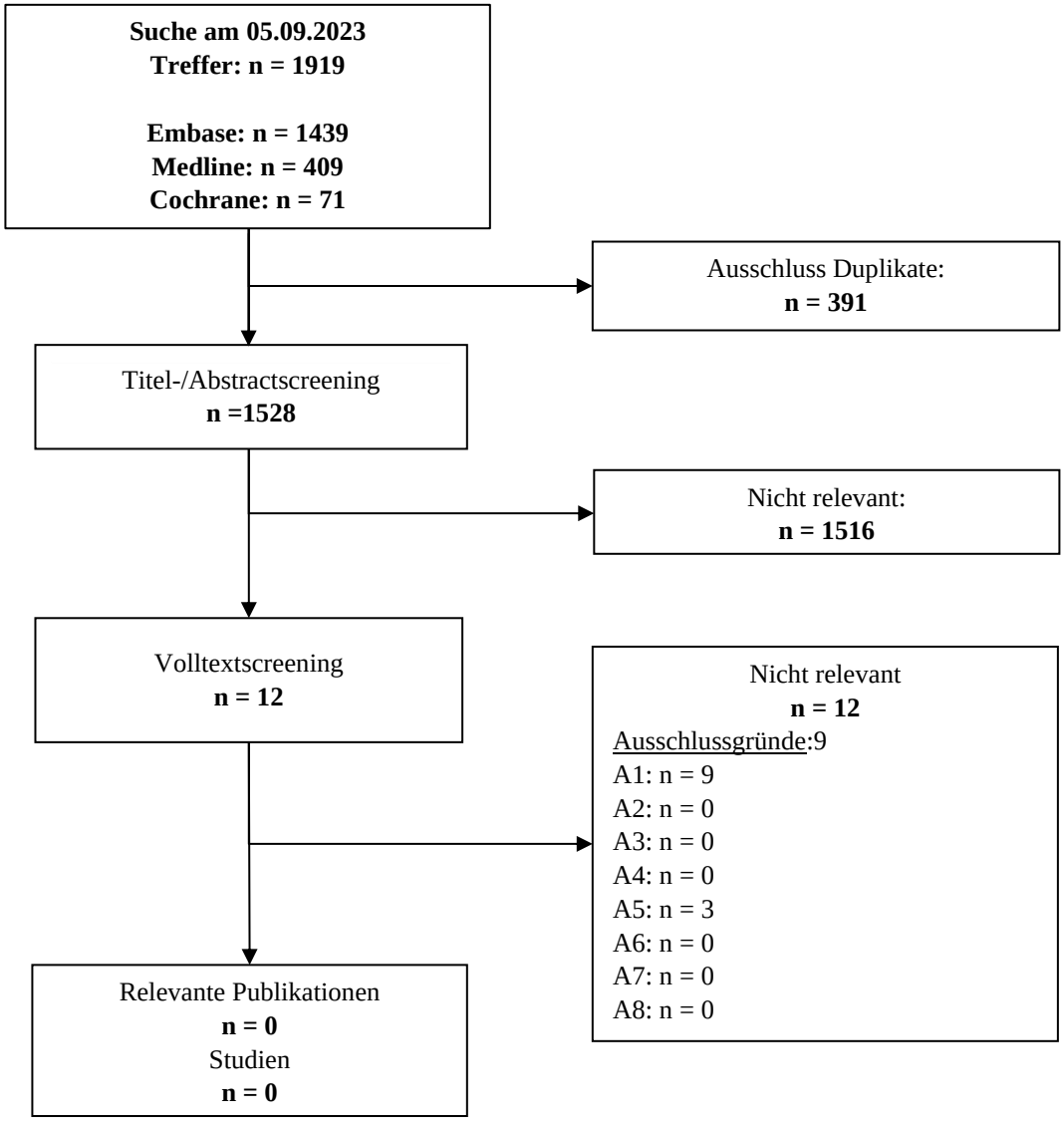

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 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**[a]	**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 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Es konnte keine RCT 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[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
-	-	-	-	-	-	-

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine 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 ≥ 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. [21]

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

[16] 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 **Alter** **Geschlecht** **<Effektmo-** **<Effektmo-** **<Effektmo-** **<Effektmo-** Studie **difikator-a>** **difikator-b>** **difikator-c>** **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 **Alter** **Geschlecht** **<Effektmo-** **<Effektmo-** **<Effektmo-** **<Effektmo-** Studie **difikator-a>** **difikator-b>** **difikator-c>** **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-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

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

Tabelle 4-23: 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 Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

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

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

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – 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
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 Studienselektion 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.

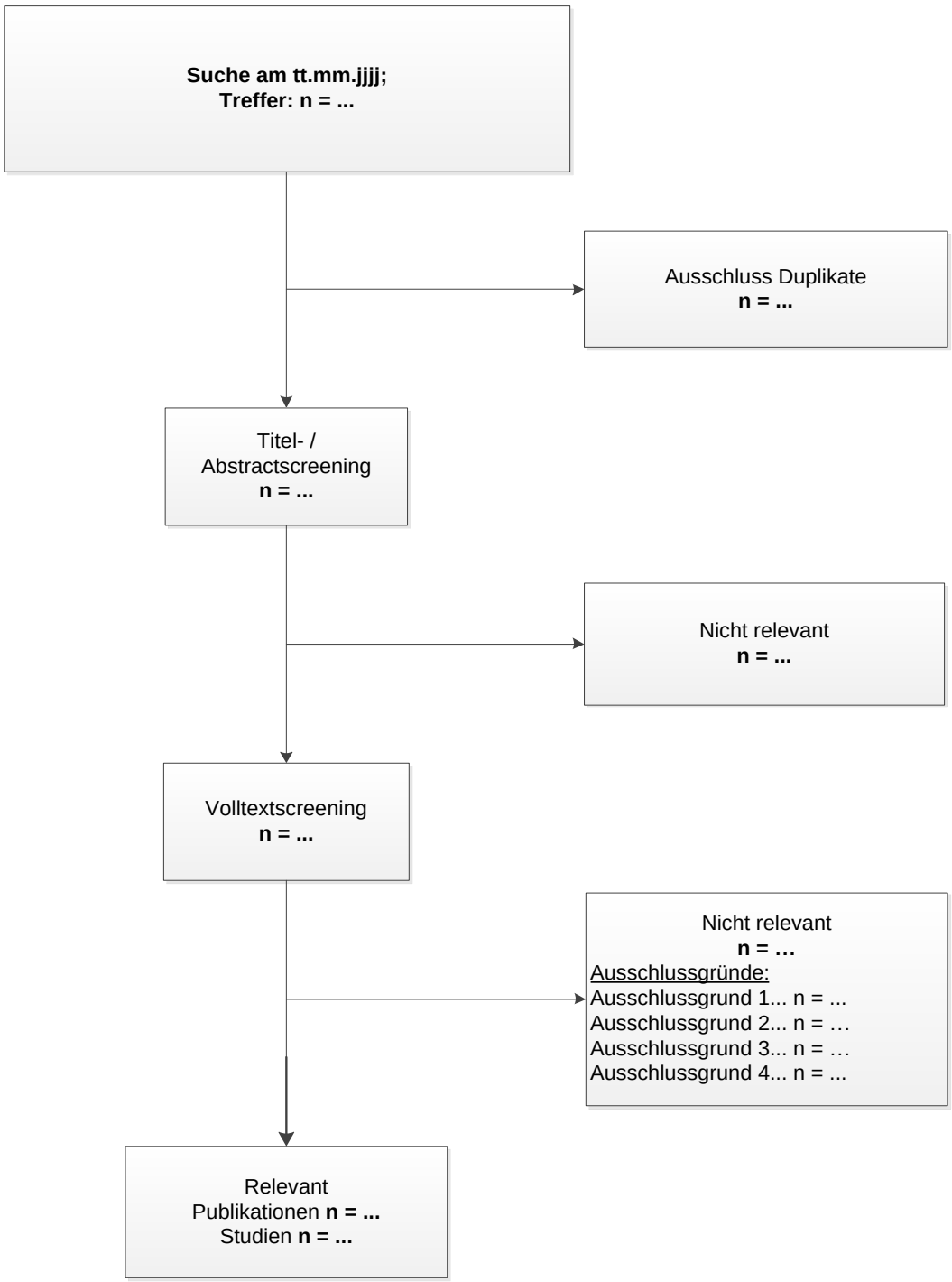

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

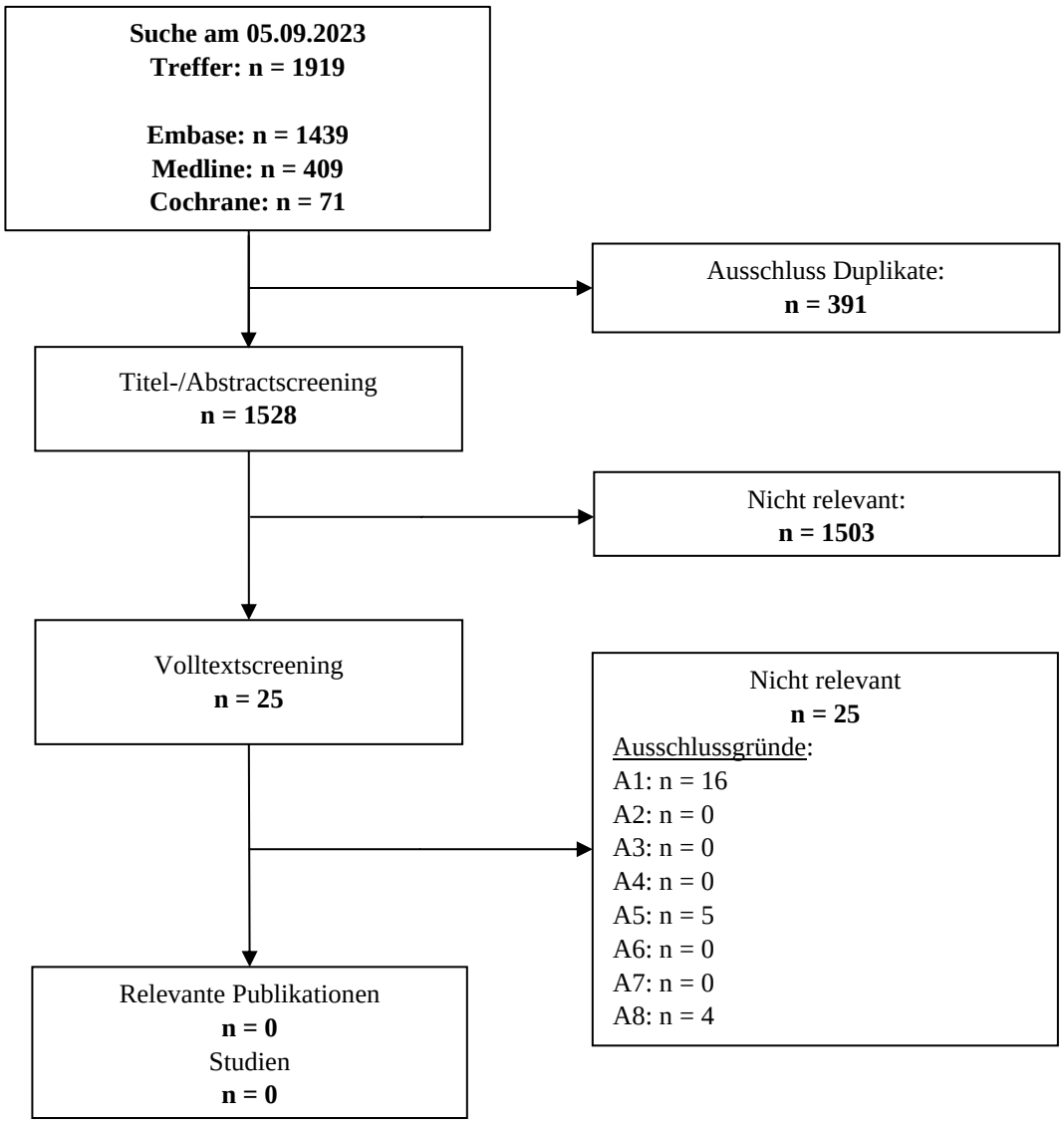

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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[a]	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				

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

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.

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.

Für das vorliegende 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 Gating-Mutation aufweisen, werden, aufgrund fehlender Daten, pivotale Studien betrachtet. Für Erläuterungen hinsichtlich der Evidenzgrundlage der Nutzenbewertung siehe Abschnitt 4.2.1 Unterkapitel Studientypen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine passenden weiteren Untersuchungen identifiziert wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend	

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

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

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

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Es konnten keine passenden weiteren Untersuchungen identifiziert werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen, werden, aufgrund fehlender Daten, zum Zwecke des Evidenztransfers pivotale Studien betrachtet. Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX20-445-111, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst.

Die Ableitung des Zusatznutzens 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 Gating-Mutation aufweisen, erfolgt durch die Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. Außerdem können die Daten anderer Genotypen übertragen werden. Für Anwendungsgebiet A liegt die zulassungsbegründende Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 vor. Für Patienten von 6 bis 11 Jahren können die RCT VX19-445-116 (Patienten mit F508del/MF-Mutation) und die einarmige Zulassungsstudie VX18-445-106 (Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation) herangezogen werden. Für Patienten ab 12 Jahren mit demselben Genotyp umfasst die Evidenz eine 8-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vs. Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-104, Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation und mit F508del/RF-Mutation). Des Weiteren wurden die Ergebnisse der weiteren pivotalen Studie der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102, Patienten mit F508del/MF-Mutation) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert. Tabelle 4-37 bietet einen Überblick der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der für den Evidenztransfer 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
VX18-445-104	Doppelblinde, parallele RCT Zulassungsstudie	Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation oder F508del/RF-Mutation	IVA/TEZ/ELX, IVA oder TEZ/IVA	8 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.				

Studienqualität

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse einer Subpopulation der hochwertigen RCT VX18-445-104, die RCT VX17-445-102 und die RCT VX19-445-116 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien weisen auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglichen den direkten Vergleich zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der zVT Ivacaftor bzw. BSC.

Des Weiteren liegen Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudien VX20-445-111 und VX18-445-106 sowie die Verlängerungsstudie zur Studie VX20-445-111 (VX20-445-112) vor. Die Studien sind mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm prinzipiell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch liefern diese Studien wichtige Evidenz zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

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 Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 der vorliegenden Nutzenbewertung bzw. in den Modulen der Nutzenbewertungen für die Älteren (7-9)).

Evidenzstufe

Mit der RCT VX18-445-104, der RCT VX17-445-102 und der RCT VX19-445-116 liegen Studien mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib). Die Studien VX20-445-111, VX18-445-106 und VX20-445-112 weisen mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad auf (Evidenzstufe IV).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Das vorliegende Indikationsgebiet für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst 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 aufweisen.

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet C werden aufgrund fehlender Daten pivotale Studien zum Zwecke des Evidenztransfers betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt durch Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. Außerdem können die Daten anderer Genotypen übertragen werden. Die europäische Zulassungserweiterung auf die Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren basiert auf den klinischen Daten der Studie VX20-445-111, welche Patienten mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) umfasst. Auch deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 wird für den Evidenztransfer betrachtet. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der pivotalen Studien der Patienten ab 12 Jahren (VX17-445-102 und VX18-445-104) bzw. von 6 bis 11 Jahren (VX18-445-106 und VX19-445-116) herangezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert.

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.

In der Zulassungsstudie VX20-445-111 zeigte sich unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels $LCI_{2,5}$), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Stabilisierung von Wachstumsparametern (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) sowie eine Verbesserung der Pankreasfunktion (gemessen mittels fäkaler Elastase-1) und des Pankreasgewebsstresses (gemessen mittels immunreaktivem Trypsinogen im Serum, Lipase im Serum und pankreatischer Amylase im Serum). Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf. Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit wurden in der Studie VX20-445-111 keine auffälligen Abweichungen hinsichtlich der Häufigkeiten und des Musters der häufigsten Nebenwirkungen bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren im Vergleich zu den älteren Populationen beobachtet. Die Effekte hielten in der Verlängerungsstudie VX20-445-112 an. 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 (8, 10, 11). In Tabelle 4-38 sind die Ergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation dargestellt.

Tabelle 4-38: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation

Endpunkt	**Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)**	
Morbidität		
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,92±0,12 [-1,16; -0,67]; <0,0001
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-52,68±2,13 [-56,97; -48,39]; <0,0001
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,10±0,58 [-0,06; 0,26]; 0,2347
Absolute Veränderung des BMI z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,14±0,06 [0,02; 0,26]; 0,0243
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	0,05±0,04 [-0,04; 0,13]; 0,2729
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-0,07±0,03 [-0,13; -0,01]; 0,0187
Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	25,95±10,69 [3,98; 47,92]; 0,0224
Absolute Veränderung des fäkalen Calprotectin	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-96,24±50,47 [-198,87; 6,40]; 0,0652
Absolute Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-135,48±13,03 [-161,65; -109,30]; <0,0001

Endpunkt	**Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)**	
Absolute Veränderung der Lipase im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-21,41±2,21 [-25,85; -16,97]; <0,0001
Absolute Veränderung der pankreatischen Amylase im Serum	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	-15,70±1,66 [-19,02; -12,37]; <0,0001
Pulmonale Exazerbationen		
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)
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	n/N (%)	0/52 (0)
Sicherheit/Verträglichkeit		
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)
Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
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)

Endpunkt	**Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)**	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
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)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	n/N (%)	26/52 (50,00)
PT: Erbrechen	n/N (%)	14/52 (26,92)
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)

Endpunkt	**Effekt (Studie VX20-445-111, Patienten mit F508del/MF-Mutation, N=52)**
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation zu positiven, patientenrelevanten Effekten führt. Für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) ergibt sich somit in der Abwägung aller patientenrelevanten Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens für das Gesamtkollektiv für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch konnte anhand der Daten der Studie VX18-445-104 die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation belegt werden. Gegenüber der Ivacaftor-Monotherapie ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in den Bereichen der Morbidität (FEV_1%, Schweißchlorid-Konzentration, Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) überlegen (9). Bei CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren zeigte Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bzw. ab 12 Jahren (12).

Die Ergebnisse der klinischen Studien für die Kinder im Alter ab 12 Jahren 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) (13) sowie einer Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers (14) 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) (13) sowie eine Verbesserung der Lungenfunktion, des BMI-Wertes (13, 14) und der Schweißchlorid-Konzentration (14). 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 (13).

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 (15).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten und anderen Genotypen

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen älterer CF-Patienten mit derselben Mutation und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CF-Patienten mit F508del/MF-Mutation auf CF-Patienten mit F508del/Gating-Mutation in derselben bzw. unterschiedlicher Altersgruppe wie im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patienten

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 (16) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Älteren auf Jüngere 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 (17). Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Diese sieht die EMA in der vorliegenden Indikation gegeben: So stellt sie fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patienten ab 2 Jahren (bzw. 6 Jahren sowie ab 12 Jahren) vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegen (12).

Evidenztransfer von anderen Genotypen

Neben dem altersübergreifenden Evidenztransfer ist auch ein mutationsübergreifender Evidenztransfer möglich, welcher im Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) begründet ist: Für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target" der Tripel-Kombinationstherapie ist (12). Die Effektivität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist somit weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens, was sich sowohl in der breiten Zulassung der Therapie widerspiegelt als auch von klinischen Experten bestätigt wird (u. a. in den Stellungnahmeprozessen zur Tripel-Therapie für CF-Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren) (18, 19).

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 (11, 20). Anders ist dies bei der zVT Ivacaftor als Monotherapie. Ivacaftor alleine, also ohne die Kombination mit Tezacaftor und Elexacaftor, wirkt nicht auf das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit einer

F508del-Mutation (21). Für die Ivacaftor-Monotherapie konnte bei Patienten mit hF508del-Mutation in der Phase-II-Studie VX08-770-104 gezeigt werden, dass Ivacaftor allein keine klinische Wirksamkeit bei hF508del-Patienten hat: Es konnte keine Verbesserung des FEV_1% gezeigt werden (22). Die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wirkt durch die beiden CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor bei einer F508del/Gating-Mutation zusätzlich zum Proteinprodukt des Allels mit der Gating-Mutation auch auf das Proteinprodukt des Allels mit der F508del-Mutation. Wichtig ist dabei, dass das Ansprechen des Proteinproduktes des Gating-Mutation-Allels auf Ivacaftor erhalten bleibt; die Wirksamkeit der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kommt also zusätzlich zur Wirksamkeit durch die Ivacaftor-Monotherapie auf das Gating-Allel zustande und es wird erwartet, dass somit eindrucksvolle, bisher nicht erreichte Behandlungseffekte erzielt werden können.

Dementsprechend können die Ergebnisse für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/Gating-Mutation herangezogen werden. Die in der Zulassungsstudie VX20-445-111 gezeigte Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit einer F508del/MF-Mutation sollte mindestens auch für das Anwendungsgebiet C erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Somit sollten auch die Ergebnisse der pivotalen Studien für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation anderer Altersgruppen (Studie VX17-445-102 für Patienten ab 12 Jahren sowie RCT VX19-445-116 und VX18-445-106 für Patienten von 6 bis 11 Jahren) einbezogen und auf die jüngeren Patienten extrapoliert werden. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet (18) und sie empfehlen den Einsatz bei allen CF-Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation (19).

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammengefasst zeigt sich, dass entsprechend der Rationalen des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Ivacaftor-Kombinationen die Übertragbarkeit der Daten von älteren CF-Patienten mit F508del/Gating-Mutation auf Patienten mit CF von 2 bis 5 Jahren mit derselben Mutation bzw. die Übertragbarkeit von Daten anderer Genotypen aus den folgenden Gründen gegeben ist:

- 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 (23, 24).

- 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), VX17-445-103 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation), VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation; Patienten mit F508del/RF-Mutation), VX18-445-106 (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 (12, 25).

- Es wurde eine klinisch relevante Wirkung bei Patienten von 2 bis 5 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation beobachtet, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren mit denselben Genotypen waren.

- In der Studie VX18-445-104 konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit demselben Genotyp gezeigt werden (9).

- 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 (19).

- Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patienten ab 6 und ab 12 Jahren sind identisch (Ivacaftor).

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX18-445-104 (Patienten mit F508del/Gating-Mutation) bzw. VX17-445-102 (Patienten mit F508del/MF-Mutation) in der Altersgruppe ab 12 Jahren sowie der Studien VX19-445-116 und VX18-445-106 für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation von 6 bis 11 Jahren und der Studie VX20-445-111 für Patienten mit F508del/MF-Mutation von 2 bis 5 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. Durch die breite Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz (2).

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 (26), die auf eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse intrauterin zurückzuführen ist (27). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (26, 28-30). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (31). Auch Lebererkrankungen (32) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (33, 34) 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 (35). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar (34, 36-38). 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 (39) und einer verbesserten Lebenserwartung (39-42) 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 (43, 44). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (28, 45). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (46), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (31, 47) 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 kausal wirksamen Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Kinder mit F508del/Gating-Mutation bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten zu.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren beschreiben Experten die Bedeutung des frühen Therapiestarts: „Das spricht ganz klar dafür, dass man Kinder möglichst früh behandeln sollte. Wir hoffen, sogar noch viel früher als über die Zulassungserweiterung, über die wir gerade sprechen“ (19). Darüber hinaus betonen die Experten explizit die Notwendigkeit eines frühen Therapiestarts im vorliegenden Anwendungsgebiet: „Wir wissen, dass wir auch in den Bereichen C bis E einen deutlichen Effekt der Therapie in der Gruppe über 12 Jahre haben, für die wir schon eine Zulassung haben. […] Bei den Kinderpneumologen an sich ist es so, dass es […] schwer nachvollziehbar ist, dass wir kleineren Kindern diese Therapie vorenthalten sollten, sondern wir wollen, wie eben gesagt, alle Kinder möglichst früh und möglichst effektiv behandeln können“ (19). Durch die vorliegende Indikationserweiterung für (Klein-)Kinder kann ein noch früherer Behandlungsbeginn ermöglicht werden, dem auch der G-BA aufgrund der Progredienz eine besondere Bedeutung zugesprochen hat.

Die Daten einer Überlebenszeit-Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/Gating-Mutation beruhen, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem zweiten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu Ivacaftor gesteigert werden kann. Der geschätzte Zugewinn liegt bei 13,7 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung. Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr von mindestens 13 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet, deren derzeitige mediane Lebenserwartung bei Behandlung mit der zVT Ivacaftor 70,7 Jahre beträgt. Die Modellierung 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/Gating-Mutation auf ein mit der Normalbevölkerung des Vereinigten Königreichs vergleichbares Niveau ansteigt (48).

Das Modell zeigte in einer Analyse von Lopez et al. (49) 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.

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 (50). 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 (51, 52). Diese Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (51, 52) 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 liegt für ältere und jüngere CF-Patienten mit derselben Mutation eine identische genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie sowie ein progredienter Krankheitsverlauf vor. Zudem können aufgrund des Wirkprinzips der hier zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Ergebnisse für Patienten mit einer F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A) derselben sowie von älteren Altersgruppen als konservative Schätzung für Patienten mit F508del/Gating-Mutation herangezogen werden. Hinzu kommt, dass ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn eine besondere Bedeutung hat und klinische Studien in dieser Altersgruppe in der Durchführung eingeschränkt sind.

Auf Basis der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und ab 12 Jahren und des beträchtlichen Zusatznutzens für Patienten von 6 bis 11 Jahren sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX18-445-104 bei Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet C ein Zusatznutzen. Da für diese Altersgruppe Studiendaten (gegenüber der zVT) fehlen, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden. Daher liegt für **Anwendungsgebiet C** ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.

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 4-39: 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 Gating-Mutation aufweisen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

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

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

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

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

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

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

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[22], Molenberghs 2010[23]). 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[24]) 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[25]) 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

[22] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[23] 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.
[24] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[25] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht relevant.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8037/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-685_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.08.2023]
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 Gating-Mutation (inkl. R117H)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8719/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-775_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.08.2023]
5. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco: Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2022.
7. 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. [Zugriff am: 07.03.2023]

8. 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. [Zugriff am: 07.03.2023]
9. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 C. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4795/2021_05_19_Modul4C_IVA_TEZ_ELX.pdf. [Zugriff am: 24.08.2023]
10. 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. [Zugriff am: 31.08.2023]
11. 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.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/X/0033. 2023.
13. 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.
14. Sutharsan S, Dillenhoefer 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.
15. Lee T, Sawicki GS, Altenburg J, Millar SJ, Geiger JM, Jennings MT, et al. EFFECT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR ON ANNUAL RATE OF LUNG FUNCTION DECLINE IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS. J Cyst Fibros. 2022.
16. 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. [Zugriff am: 31.07.2023]
17. 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]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor + Ivacaftor-Kombinationen (D-685 bis D-690) - stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-701/2021-10-

11_Wortprotokoll_Ivacaftor_Ivacaftor-Kombinationen_D-685-bis-D-690.pdf. [Zugriff am: 27.07.2023]
19. 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. [Zugriff am: 24.08.2023]
20. 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.
21. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Stack JH, Straley KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(46):18843–8.
22. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. Chest. 2012;142(3):718-24.
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 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. [Zugriff am: 27.07.2023]
24. 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. [Zugriff am: 25.08.2023]
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2014;15(1):69-74.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1(2):148-57.
39. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2009;373(9678):1891–904.
40. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
41. Davies JC, Alton EWFW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335(7632):1255-9.
42. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. Lancet. 1993;341(8852):1065-9.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. IQVIA. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Analysis of predicted survival in CF patients with at least one F508del-CFTR mutation treated with Kaftrio®. 2023.
49. 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.
50. McGarry LJ, Bhaiwala Z, Lopez A, Chandler C, Pelligra CG, Rubin JL, et al. Calibration and validation of modeled 5-year survival predictions among people with cystic fibrosis treated with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using United States registry data. PLoS One. 2023;18(4):e0283479.
51. 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.
52. 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.
53. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
54. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
55. 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. [Zugriff am: 31.07.2023]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[26]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 September 01;
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.09.2023
Zeitsegment	1947 to 2023 September 01
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

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

Datenbankname	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];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.09.2023
Zeitsegment	July 2023; 2005 to August 30, 2023; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	05.09.2023
Eingabeoberfläche	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]
Treffer	66

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.09.2023
Suchstrategie	Kaftrio OR Trikafta OR ((Ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445)) [Search Term]
Treffer	25

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	05.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	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]
Treffer	61

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, 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, 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, Pediatric Pulmonology, 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, Prescrire International, 31(235) (pp 61-64)	A8 anderer Publikationstyp
3.	Anonymous, (et al.), 2020, New Drug Hailed as Major Breakthrough in Cystic Fibrosis, American Journal of Medical Genetics. Part A, 182(1):8-9	A8 anderer Publikationstyp
4.	Anonymous, (et al.), 2019, Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis, Archives of Disease in Childhood, 104(1) (pp 75)	A8 anderer Publikationstyp
5.	Aschenbrenner DS, (et al.), 2020, New Treatment for Cystic Fibrosis, American Journal of Nursing, 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, Journal of Cystic Fibrosis, 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, International Forum of Allergy and Rhinology, 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, Pediatric Pulmonology, 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, International Forum of Allergy and Rhinology, 12(11) (pp 1435-1438)	A1 andere Population
10.	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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
11.	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
12.	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
13.	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
14.	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
15.	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
16.	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
17.	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
18.	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
19.	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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
20.	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
21.	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
22.	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
23.	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
24.	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
25.	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, Pediatric Pulmonology, 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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052283	A5 anderer Studientyp
2.	NCT03161808	Rare CFTR Mutation Cell Collection Protocol (RARE). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161808	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227471	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506061	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525444	A1 andere Population

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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565692	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624101	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04038047	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04043806	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04056702	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058210	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058353	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058366	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362761	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04378153	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509050	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530383	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537793	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545515	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599465	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602468	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613128	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04618185	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684823	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04702360	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732910	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798014	A1 andere Population
34.	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840862	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923464	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04940533	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969224	A1 andere Population
38.	NCT04970225	Functional and Phenotypic Characteristics of Blood Neutrophils in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970225	A1 andere Population
39.	NCT04994301	Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994301	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05076149	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111145	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05153317	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05200429	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249322	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274269	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05279040	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295524	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05331183	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05392855	A1 andere Population
51.	NCT05517655	BEGIN Novel ImagiNG Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05517655	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519020	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05526027	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576324	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599230	A5 anderer Studientyp
56.	NCT05675592	Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05675592	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05699148	A1 andere Population
58.	NCT05726994	Volatilomic Approaches for the Study of CFTR Modulators. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05726994	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740618	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05743946	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05752019	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05818319	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822102	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882357	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896488	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937815	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000797-11	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000183-28	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000185-11	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001695-38	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004652-38	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002835-76	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000833-37	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001735-31	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001827-11	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003554-86	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003455-11	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002251-38	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001404-42	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003170-44	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 F508delMutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000712-31	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000694-85	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004885-21	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002239-31	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005224-12	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005930-40	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000476-18	A1 andere Population
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
92.	NCT03227471	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823	A1 andere Population
122.	NCT04732910	CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910	A1 andere Population
123.	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224	A1 andere Population
126.	NCT04994301	Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111145	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153317	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274269	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-DE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-ES	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295524	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-AT	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-SE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519020	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576324	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599230	A5 anderer Studientyp
140.	NCT05675592	Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675592	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699148	A1 andere Population
142.	NCT05743946	Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05818319	A1 andere Population
144.	NCT05822102	Simultaneous quanTification of Elexacaftor/tezAcaftor/Ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquiD chromatographY. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822102	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05882357	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937815	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000595617	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
149.	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: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974	A1 andere Population
152.	ISRCTN72529591	The changes in sputum and plasma proteome in response to CFTR therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72529591	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
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052283	A5 anderer Studientyp
2.	NCT03161808	Rare CFTR Mutation Cell Collection Protocol (RARE). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161808	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227471	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506061	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525444	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565692	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624101	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04038047	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04043806	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04056702	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058210	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058353	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058366	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362761	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04378153	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509050	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530383	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537793	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545515	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599465	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602468	A1 andere Population
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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613128	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04618185	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684823	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04702360	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732910	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798014	A1 andere Population
34.	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840862	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923464	A1 andere Population
36.	NCT04940533	Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04940533	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969224	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38.	NCT04970225	Functional and Phenotypic Characteristics of Blood Neutrophils in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970225	A1 andere Population
39.	NCT04994301	Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994301	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05076149	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111145	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05153317	A1 andere Population
44.	NCT05200429	Canadian Observational Study Evaluating the Long-term IMPACT of CFTR (Can-IMPACT CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05200429	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249322	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274269	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05279040	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295524	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05331183	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05392855	A1 andere Population
51.	NCT05517655	BEGIN Novel ImagiNG Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05517655	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519020	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
53.	NCT05526027	Real-world Efficacy and Safety of CFTR Modulator Therapy in Adult Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05526027	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576324	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599230	A5 anderer Studientyp
56.	NCT05675592	Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05675592	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05699148	A1 andere Population
58.	NCT05726994	Volatilomic Approaches for the Study of CFTR Modulators. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05726994	A5 anderer Studientyp
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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740618	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05743946	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05752019	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05818319	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822102	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882357	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896488	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937815	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000797-11	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000183-28	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000185-11	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001695-38	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004652-38	A1 andere Population
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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002835-76	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000833-37	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001735-31	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001827-11	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003554-86	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003455-11	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002251-38	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001404-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003170-44	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 F508delMutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000712-31	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000694-85	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004885-21	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002239-31	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005224-12	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005930-40	A2 andere Intervention
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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000476-18	A1 andere Population
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
92.	NCT03227471	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823	A1 andere Population
122.	NCT04732910	CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910	A1 andere Population
123.	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
126.	NCT04994301	Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111145	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153317	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274269	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-DE	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-ES	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295524	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-AT	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-SE	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519020	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576324	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599230	A5 anderer Studientyp
140.	NCT05675592	Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675592	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699148	A1 andere Population
142.	NCT05743946	Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946	A1 andere Population
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05818319	A1 andere Population
144.	NCT05822102	Simultaneous quanTification of Elexacaftor/tezAcaftor/Ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquiD chromatographY. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822102	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05882357	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937815	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000595617	A1 andere Population
149.	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: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862	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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
151.	ISRCTN53454974	Real world clinical outcomes with novel modifier therapy combinations in people with cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974	A1 andere Population
152.	ISRCTN72529591	The changes in sputum and plasma proteome in response to CFTR therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72529591	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 4-40 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 4-40 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine passende Studie identifiziert werden konnte.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-41 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

_____

_____

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

_____

_____

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

_____

_____

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

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

☐ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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: